

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG
DER PLANIMETRISCHEN UND MORPHISCHEN
KNOCHENALTERBESTIMMUNG IN BEZIEHUNG
ZU DEN PLASMATESTOSTERONWERTEN
BEI GESUNDEN KNABEN
IM ALTER VON 9-17 JAHREN

Amelie Berthold

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Betke

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER PLANIMETRISCHEN UND
MORPHISCHEN KNOCHENALTERBESTIMMUNG IN BEZIEHUNG ZU
DEN PLASMA-TESTOSTERONWERTEN BEI GESUNDEN KNABEN IM
ALTER VON 9 - 17 JAHREN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Amelie Berthold

aus

Göttingen

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Dr. med. H. Fendel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. O. Butenandt
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	23.10.1979



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
- Einleitung	1
- Historische Vorbemerkungen	4
- Das Knochenalter der Hand	9
- Zusammenhänge zwischen Ossifikation und Plasmatestosteronspiegel bei Knaben	13
- Eigene Untersuchung	18
Methoden	
Durchführung	
- Ergebnisse	30
- Diskussion	34
- Zusammenfassung	45
- Literaturverzeichnis	68



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0005

E I N L E I T U N G

Wachstum und Reifungsvorgänge in der Kindheit und Jugend unterliegen einer gewissen Gesetzmäßigkeit. Um den Entwicklungsstand eines Individuums zu einem beliebigen Zeitpunkt zu ermitteln, bedarf es geeigneter Methoden.

Zu diesem Zweck bietet sich die Messung von Körpergröße und -gewicht an. Stuart u. Stevenson (90), Tanner (96), Tanner et al. (97) haben spezielle Tabellen erstellt, die es erlauben, das Wachstum eines Kindes mit dem einer Durchschnittsgruppe zu vergleichen. Dabei zeigt es sich, daß Körpergröße und Wachstum eine große individuelle Streubreite aufweisen. So kann der Beginn des präpuberalen Wachstumsschubes zwischen 10 1/2 und 16 Jahren und das Ende zwischen 13 1/2 und 17 1/2 Jahren liegen (Watson, 103).

Derzeit werden Wachstumstabellen benützt, die sich am Skelettalter orientieren und auch Kurven für Kinder mit Entwicklungsvorsprung oder Entwicklungsverzögerung enthalten (Bayley and Pinneau 10).

Andere Untersucher tragen der Akzeleration Rechnung, die zu einer säkularen Wachstumsbeschleunigung und Vorverlegung der Geschlechtsreife geführt hat. Kunze und Murken (62) haben unter diesem Aspekt neue Somatogramme erstellt.

Mit zunehmendem Alter des Kindes gewinnen somatische Veränderungen an Interesse, wie Organwachstum, Umverteilung der Körperproportionen und Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale. Schmidt-Voigt (82), Stolz und Stolz (91), Reynolds und Wines (73), Nicolson und Hanley (68) haben

diesen Themenkreis bearbeitet. Tanner (94) erstellte im Jahr 1952 Kriterien, die eine exakte Beschreibung und Verlaufsbeobachtung der Pubertät bei Knaben und Mädchen erlauben. Bei Knaben werden Penis- und Testiswachstum, Scham- und Achselbehaarung und Bartwuchs in die Stadien 1 - 5 vom vorpuberalen Zustand bis zur vollständigen Reife eingeteilt. Inzwischen sind diese Reife-kriterien international anerkannt. Trotzdem reichen sie oft zur Beurteilung der Reife nicht aus, wenn eine gestörte Entwicklung vorliegt, wenn Wachstumsprognosen erforderlich sind oder eine Hormontherapie überwacht werden soll.

An dieser Stelle sei erwähnt, daß Greulich et al. (47) bereits 1942 und später Hansmann und Maresh (52) einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale und der Skelettentwicklung herstellten. Bierich (11) führte dann 1976 folgendes aus: In der Kindheit erfolge das stetige Wachstum unter dem Einfluß des Wachstumshormons; später komme es unter dem Einfluß adrenaler und gonadaler Androgene zunächst zum präpuberalen Wachstumsschub und schließlich zu einer Metamorphose der Knochen, die mit dem Epiphysenschluß ende.

Daraus geht hervor, daß eine Bestimmung des Skelettalters nicht nur Größen- und Massenzunahme erfaßt, sondern vielmehr geeignet ist, "Entwicklung" als einen fortschreitenden Prozeß zur Erlangung eines höheren Reifegrades zu beschreiben (Greulich, 48). Somit stellt die Skelettalterbestimmung in der Hand des Pädiaters einen qualitativen Maßstab im Gegensatz zu den quantitativen Meßmethoden zur Bewertung des Reifezustandes von Kindern und Jugendlichen dar.

Zur Begriffsdefinition ist allerdings anzumerken, daß es das "Knochenalter" und synonym das "Skelettalter" als definierte Größe nicht gibt. Vielmehr wird die biologische Reife eines Individuums anhand der Reifungsvorgänge des Skeletts ausgedrückt. Dazu muß ein repräsentativer Skelettabschnitt hinsichtlich Beginn, Verlauf und Abschluß der Reifung mit einem normalen Kollektiv verglichen werden. Bei Kenntnis der physiologischen Streubreite kann schließlich eine Aussage über das biologische Alter des Individuums getroffen werden. Obwohl der Begriff "Knochenalter" also nicht korrekt ist, hat er Eingang in die Literatur gefunden und wird der Einfachheit halber im Folgenden verwendet.

HISTORISCHE VORBEMERKUNGEN

ZUR METHODIK DER KNOCHENALTER -

BESTIMMUNG

Die Entwicklung der Knochenalterbestimmung ist zeitlich eng mit dem Beginn der Röntgenologie gekoppelt. Damals erkannte man, daß sich die anatomisch-histologischen Veränderungen am wachsenden Skelett röntgenologisch darstellen lassen. Bereits 1896 fertigte v. Ranke in München (Zit. nach Fendel, 30) Röntgenaufnahmen zu diesem Zweck an. Wenig später führte Rotch (80) Knochenalterbestimmungen mittels Röntgenaufnahmen der Hand durch.

Die folgenden Jahrzehnte waren gekennzeichnet von Bemühungen, gültige und praktikable Methoden zur Skelettalterbestimmung zu erarbeiten. Dabei kristallisierten sich verschiedene theoretische Ansatzpunkte heraus, die im folgenden erläutert werden.

Numerische Methoden

Als besonders naheliegend boten sich sogenannte "Zählmethoden" zur Bestimmung des Knochenalters an. Dabei wurde die Zahl der jeweils röntgenologisch nachweisbaren Ossifikationszentren mit Werten gesunder Kinder verglichen. Diese Methode wurde von Sontag et al. (88) entwickelt und von Elgenmark (26) weitergeführt. Allerdings waren Röntgenaufnahmen des Hemi-Skeletts oder Einzelaufnahmen von sieben verschiedenen Körperregionen dazu nötig. Wegen des großen technischen Aufwandes und der erheblichen Strahlenbelastung konnte sich diese Methode jedoch nicht durchsetzen, zumal sie nur bis zum 6. Lebensjahr anwendbar ist. Jenseits dieses

Alters sind nämlich von den 73 zu erwartenden wichtigsten Knochenkernen bereits ca. 90 % vorhanden (Graham, 45). Trotz der Ungenauigkeit, mit der diese Methode behaftet ist - ein zweijähriger Junge kann zum Beispiel zwischen 14 und 51 Ossifikationszentren aufweisen - könnte diese Methode heute in seltenen Fällen von extremem Minder- oder Hochwuchs eingesetzt werden (Graham, 45).

Chronologische Methode

Garn, Rohmann und Silvermann (38) fanden einen anderen Ansatzpunkt. Sie erstellten von repräsentativen Körperabschnitten Röntgenaufnahmen und fertigten statistisches Material über das erstmalige Auftreten der einzelnen Knochenkerne an. Diese "age - of - appearance" - Listen enthalten Normalwerte und Perzentilen für das Erscheinungs- alter der Ossifikationszentren. Aus diesen Listen wird das Knochenalter nach dem zuletzt erschienenen Knochenkern entnommen.

Garn und Rohmann (41) und Garn, Silverman und Rohmann (39) überprüften auch die Brauchbarkeit der einzelnen Ossifikationszentren für statistische Berechnungen. Dabei fand sich bei Knaben und Mädchen eine verschiedene Rangfolge der Brauchbarkeit. Jedoch lagen alle 20 Ossifikationszentren mit dem besten Aussagewert - mit Ausnahme der Patella - im Bereich von Hand und Fuß, wobei den Carpalia und Tarsalia nur geringe Bedeutung zukam.

Die klinische Anwendbarkeit der beschriebenen "age - of - appearance" - Listen ist allerdings begrenzt, da sämtliche Ossifikationszentren mit gutem Aussagewert schon in früher Kindheit erscheinen.

Metrische Methoden

Bereits 1928 versuchten Baldwin und Mitarbeiter (7) die Reifungsvorgänge am Knochen durch Größenbestimmung der Knochenkerne zu erfassen. Dazu wurden die zweidimensionalen Projektionsflächen der Knochenkerne planimetrisch berechnet.

Schmid und Moll (81) sowie Eklöf und Ringertz (27) verbesserten diese Methode durch Auswahl bestimmter Carpalia und Epiphysen.

Bugyi (17 ; 18) fand schließlich, daß das planimetrisch ermittelte Knochenalter während der gesamten Wachstumszeit kontinuierlich ansteigt, die Methode also in allen Altersstufen brauchbar sei. Diese Befunde wurden von Fendel (30) modifiziert, im wesentlichen aber bestätigt.

Schulte-Brinkmann und Konrad (85) boten eine vereinfachte Methode an, indem sie anstatt der Flächenbestimmung nur noch Höhen- und Breitenmessung einiger ausgewählter Knochenkerne ausführten. Bei einem Vergleich dieser zuletzt genannten linearen Methode mit der planimetrischen Methode fanden Schulte-Brinkmann et al. (86) so gute Übereinstimmung der Ergebnisse, daß sie beide Methoden als gleichwertig empfahlen.

Morphische Methoden

Allen morphischen Methoden liegt die Beobachtung zugrunde, daß die Knochenkerne vom Sichtbarwerden bis zur vollen Reife oder bis zur Verschmelzung der Epiphysenfugen einem charakteristischen Formwandel unterliegen. Auch in aufein-

anderfolgenden Röntgenbildern kann man diese, in regelmäßiger Folge auftauchenden Formveränderungen gut erkennen. Sie ermöglichen es, die Reifungsstadien zu unterscheiden. Aus diesem Grunde wurde die Bezeichnung "Reifeindikatoren" geprägt.

Solche Überlegungen lagen der Längsschnittuntersuchung zugrunde, die Todd in den Jahren 1932 - 1942 an amerikanischen Kindern nordeuropäischer Herkunft durchführte. Als Ergebnis publizierte er 1937 den ersten Röntgenatlas für Hand- und Handwurzelknochen. Später wurde dieser Atlas durch Greulich und Pyle mehrmals überarbeitet (46) und stellt derzeit das anerkannte Standardwerk zur Skelettalterbestimmung dar. Die Berechnung des Knochenalters kann entweder durch summarischen, "over - all" - Vergleich des Röntgenbildes mit den Standardaufnahmen im Atlas erfolgen oder bei gezielten Fragestellungen durch die "bone - specific - bone - age" - Methode, bei der jeder einzelne Knochenkern mit entsprechenden Abbildungen verglichen wird.

Score - System

Acheson beschritt einen anderen Weg. Er entwarf 1954 ein Punkte - System zur morphischen Knochenalterbestimmung (1). Dabei wurden die Entwicklungsstufen der einzelnen Knochen, so wie sie sich im Röntgenbild darstellen, mit Punkten, sogenannten "scores", bewertet, und die Summe dann mit derjenigen eines Normalkollektivs verglichen.

Tanner und Whitehouse haben dieses System mittels röntgenologischer Skelettuntersuchungen an englischen Kindern weiterentwickelt und entsprechendes Bildmaterial erstellt.

So entstand die Tanner - Whitehouse - I - Methode (95) und 1975 die Tanner - Whitehouse - II - Methode für solche Fragestellungen, die eine gesonderte Auswertung von Carpalia und Phalangen erfordern (100).

Rückblickend ist also festzustellen, daß von den verschiedenen Ansätzen zur radiologischen Skelettalterbestimmung sich diejenigen durchsetzten, die Ossifikationsvorgänge an der Hand zugrunde legen.

Im folgenden soll deshalb auf das Knochenalter der Hand genauer eingegangen werden.

D A S K N O C H E N A L T E R D E R H A N D

Die Hand als repräsentativer Körperteil

Mit dem geschlechts- und altersspezifischen Auftreten von Ossifikationszentren und deren Größen- und Formveränderungen haben sich verschiedene Autoren befaßt. In dem Bemühen, repräsentatives Material zu erstellen, wurden fast alle Körperregionen röntgenologisch untersucht: zum Beispiel der Schädel von Young (107) und Roche (75), das Becken von Speijer (89) und Acheson (1), Knie und Fuß von Pyle und Hoerr (72) und der Ellenbogen. Es zeigte sich jedoch, daß die Skelettreifung der einzelnen Körperabschnitte relativ homogen verläuft (Bayley, 9), so daß es nicht mehr vertretbar schien, Röntgenaufnahmen des Hemiskeletts anzufertigen, wie von Elgenmark (26) vorgeschlagen.

Budlinger (16) fand in den einzelnen Skelettabschnitten Reifungsunterschiede bis zu 18 Monaten, aber auch er hielt die im allgemeinen auftretenden Abweichungen für so gering, daß sie vernachlässigt werden können. Lediglich bei Säuglingen und Kleinkindern ist die alleinige Röntgenaufnahme einer Hand zur Knochenalterbestimmung unzureichend (Garn, 37). In gewissen Grenzfällen empfehlen Budlinger (16) und Fendel (30) zusätzliche Röntgenaufnahmen anderer Körperabschnitte.

Insgesamt bietet die Röntgenaufnahme einer Hand zahlreiche Vorteile, die auch schon von Pryor (70), Rotch (80), Baldwin (7) und Flory (32) erkannt wurden. Denn die Hand

vereint auf engem Raum eine große Zahl von Ossifikationszentren, die während der ganzen Kindheit und Jugend einem gesetzmäßigen Formwandel unterliegen.

Unterschiede zwischen rechter und linker Hand

Mittelwerte großer Untersuchungsreihen weisen keine wesentlichen zeitlichen Unterschiede bei der Ossifikation der rechten und der linken Hand auf (Roche, 74). Jedoch liegt das Knochenalter der linken Hand in einem geringen Prozentsatz - und zwar bei Knaben häufiger als bei Mädchen - bis zu zwei Monate höher als das der rechten Hand. Im Bereich der Handwurzelknochen scheinen derartige Unterschiede ausgeprägter zu sein (Baer und Durkatz, 6). Abgesehen von Einzelfällen sind solche Seitenunterschiede aber so gering, daß sie vernachlässigt werden können (Budlinger, 16 ; Tanner, 96).

Obwohl die rechte und die linke Hand also als gleichwertig zu betrachten sind, wird für wissenschaftliche Untersuchungen vereinbarungsgemäß die linke Hand benutzt, da sie in einer Population von überwiegend Rechtshändern weniger der Gefahr von Verletzungen ausgesetzt ist.

Geschlechtsunterschiede

Schon immer werden statistische Daten und Atlanten getrennt nach Geschlechtern erstellt, denn es bestehen erhebliche Unterschiede der Knochenentwicklung zwischen Knaben und Mädchen. Hansmann und Maresh (52) fanden zum Beispiel bei fünfjährigen Mädchen in 64 % sieben Knochenkerne, bei den fünfjährigen Knaben nur in 5 % der untersuchten Kinder ebensoviele Knochenkerne.

Nach Garn, Silverman und Rohmann (39) ist dieser Ossifikationsvorsprung bereits vor der Geburt nachweisbar. Zur Zeit der Geburt beträgt der Entwicklungsvorsprung der Mädchen schon einige Wochen, später mehrere Monate und zu Beginn der Pubertät bereits zwei Jahre (Pryor, 70 ; Stuart, 92 ; Pyle und Sontag, 71 ; Elgenmark, 26).

Unterschiedliche Wertigkeit der einzelnen Knochenkerne

Arbeiten über erstes Auftreten, Reihenfolge und Dauer des Ossifikationsvorganges der einzelnen Knochenkerne erstellten Flory (32), Baldwin (7), Garn (39, 41), Wilkins (105), Greulich und Pyle (46).

Obwohl die Ergebnisse der einzelnen Autoren voneinander abweichen und erhebliche Streubreiten aufweisen, zeigen sie deutlich die Gesetzmäßigkeiten in Zeitpunkt und Reihenfolge des Auftretens der einzelnen Knochenkerne.

Während Hansmann und Maresh (52) sowohl die Carpalia als auch die Phalangen in die Wertung einbeziehen, um Fehlschlüsse durch eine isolierte Bewertung zu vermeiden, stellt Garn (38) eine Rangfolge der Brauchbarkeit der einzelnen Knochenkerne auf. Die Rangfolge ist bei Knaben und Mädchen nicht gleich und läuft in folgender Reihenfolge ab:

bei Mädchen:	Phalanx distalis	1 - 4
	Phalanx proximalis	2 - 5
	Metacarpale	1 - 5
bei Knaben:	Phalanx distalis	2 - 5
	Phalanx media	3 u. 4
	Phalanx proximalis	5
	Metacarpale	2 - 5

Die zehn besten Indikatoren sind durchwegs Finger-
epiphysen. Radius- und Ulnaepiphyse und sämtliche
Carpalia sind weniger verlässlich. Das Triquetrum kann
zum Beispiel zwischen dem 3. und 24. Knochenkern er-
scheinen.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN OSSI -
FIKATION UND PLASMA TESTOSTE -
RON SPIEGEL BEI KNABEN

Physiologische Funktion des Testosteron bei Knaben

Die Wirkungsweise des Geschlechtshormons Testosteron kann nicht isoliert gesehen werden, vielmehr ist sie als Teil komplexer hormoneller Funktionsabläufe zu begreifen.

In diesem Zusammenhang soll nicht näher auf das Verhalten der Plasmatestosteronspiegel im frühen Kindesalter eingegangen werden. Erwähnt sei lediglich, daß in Untersuchungen über das Auftreten von Gonadotropinen und Androgenen während der Kindheit - mit Ausnahme des Säuglingsalters - etwa gleichbleibend niedrige Hormonspiegel gefunden wurden (Frasier, 34; Lee, 62; Gupta und Butler, 51; Gupta, 50; Mc Roberts, 65; Knorr, 58).

Vereinfacht dargestellt, kommt es bei Knaben etwa zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr bei gleichbleibendem Testosteronspiegel zu leichtem Anstieg der hypophysären Gonadotropine, besonders von FSH (=follicle - stimulating - hormone). Das geschieht, bevor irgendein somatisches Zeichen beginnender Pubertät zu sehen ist (Tanner, 98; Gupta, 51).

Erst mit zunehmenden Plasmaspiegeln von LH (=luteinizing hormone) und Testosteron kommt die Ausprägung sekundärer Geschlechtsmerkmale in Gang. Nach Faiman (28) beginnt sie im Alter von 11,9 Jahren mit einem Skelettalter von 11,8 Jahren. In den folgenden Jahren hält der Hormonan-

stieg an, wobei FSH im Alter von 15 Jahren ein Plateau erreicht. Der Testosteronspiegel steigt dann innerhalb von etwa 6 Monaten steil an und erreicht schließlich ein Vielfaches des Ausgangswertes. Mit etwa 17 Jahren hat er ebenfalls ein Plateau erreicht (Winter, 106 ; Knorr, 59 ; Gupta, 50).

Verschiedene Autoren (Winter, 107 ; Frasier, 34 ; Root, 79 ; Visser, 102) haben dargestellt, wie die Steuerung hormoneller Vorgänge im Adoleszenzalter anhand von Regelkreisen zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden funktioniert. Dabei wird das Ingangkommen dieser Vorgänge durch eine Empfindlichkeitsänderung im hypothalamisch - hypophysären Regelkreis erklärt (Root, 79; Visser, 102).

Als besonderes Ereignis fällt die Aktivierung der Gonaden auf: Steigende Spiegel von FSH regen die Tubuli seminiferi zum Wachstum an, und ebenfalls steigende Spiegel von LH verursachen eine Massenzunahme der Leydigzellen und Beginn der Testosteronsekretion. Die Androgene ihrerseits sind für die Ausprägung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich.

Sämtliche Autoren (Burr, 19; Wieland, 104; Faiman, 28; August, 5 ; Winter, 106; Grumbach, 49 ; Sizonenko, 87), die sich mit Hormonausscheidung im Kindes- und Jugendalter beschäftigten, haben ihre Ergebnisse zu den klinischen Reifezeichen, meistens den Pubertätsstadien nach Tanner (96) in Beziehung gesetzt. Nur wenige (Tanner und Gupta, 98 ; Ducharme, 25 und Sizonenko, 87) haben auch Vergleiche mit dem Knochenalter angestellt.

Besonders anschaulich läßt sich die Wirkung von Testosteron auf die Knochenreifung und das Längenwachstum auch bei Knaben mit gestörter Pubertät, zum Beispiel Pubertas praecox, konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, Minderwuchs oder AGS (= Adrenogenitales Syndrom), demonstrieren.

Bei Pubertas praecox kommt es unter der Einwirkung der funktionstüchtigen testosteronproduzierenden Keimdrüsen nicht nur zur vollen Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale, sondern auch zu verfrühtem Wachstumsschub, beschleunigter Skelettreife und vorzeitigem Epiphysenschluß.

Bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung zeigte Bierich (12) eine gleichsinnige Verzögerung aller Reifeparameter: Körperlänge, Skeletalter, Geschlechtsmerkmale und Testosteronproduktion. Er schloß daraus folgendes: "Für den Eintritt der Pubertät ist nicht das chronologische Alter allein maßgebend; genauere Indikatoren sind die Produktion von Sexualhormonen und eine bestimmte Skelettreife, die die biologische Reife des Organismus besser repräsentieren."

Auch Therapieversuche mit Testosteron und synthetischen anabolen Steroiden bei Kindern mit hypophysärem Zwergwuchs verdeutlichen, daß Testosteron das Längenwachstum fördert, aber in noch stärkerem Ausmaß die Knochenreifung (Bierich, 12).

Testosteronbestimmungsmethoden

Biochemisch ist Testosteron definiert als C - 19 - Steroid. Testosteron oder die Vorstufe Androstendion wird auch in der Nebennierenrinde gebildet. In der Pubertät und beim erwachsenen Mann stammt das Testosteron im wesentlichen aus den Testes. Von dort gelangt es durch aktive Sekretion ins

Blut. Am Wirkungsort findet allêrdings Transformierung zu 5 - α - Dihydrotestosteron statt (Knorr, 58). Ursprûnglich wurde die Testosteronausscheidung im Urin gemessen (Schubert, 84; Knorr, 58, 60; Gupta, 50, 51; Mc Roberts, 65; Schollberg, 83). Später wurden Methoden zur Testosteronbestimmung im Plasma entwickelt. Neben der gaschromatographischen kommt derzeit bevorzugt die radioimmunologische Methode zur Anwendung (Butenandt, 21). Unabhängig von der verwendeten Methode wurden dabei übereinstimmende Ergebnisse erhoben (Forest, 36; Winter, 106; August, 5). Bei Kindern vor der Pubertät fand man im allgemeinen niedrige Werte um 5 ng/dl (Knorr, 57). Frasier (33) fand bei Kindern über 11 Jahren in 2/3 der Fälle einen steilen Testosteronanstieg. Knorr (59) beschreibt diesen Anstieg nach dem 12. Lebensjahr. Die Erwachsenenwerte liegen über 470 ng/dl. Übereinstimmende Werte erhoben Ducharme (24), Forest (35), Sizonenko (88), Gupta (49), Root (80).

FRAGESTELLUNG

Aus den Ausführungen geht die Rolle der Knochenalterbestimmung in der pädiatrischen Praxis bei der Beurteilung von Reifungsvorgängen gesunder Kinder und solchen mit gestörter Reifung hervor. Auch Endokrinologen beziehen das Skeletalter in ihre differentialdiagnostischen und therapeutischen Überlegungen mit ein. Allerdings wurde bisher noch nicht untersucht, welche Methode der Knochenalterbestimmung zur Zeit der Pubertät die beste Aussagekraft besitzt, wenn es unter dem Einfluß steigender Testosteronmengen zu den abschließenden Reifungsvorgängen am Skelett kommt.

Unter diesem Aspekt soll die vorliegende Untersuchung die beschriebenen Methoden der Skeletalterbestimmung vergleichen und zu simultan gemessenen Plasmatestosteronwerten von Knaben im Alter von 9 - 17 Jahren in Beziehung setzen. Dabei ist die Vermutung zu prüfen, daß die Score-Methode von Tanner und Whitehouse besonders gut geeignet ist, die Reifungsvorgänge des Handskeletts von Knaben unter dem Einfluß steigender Testosteronspiegel zu beurteilen.

E I G E N E U N T E R S U C H U N G

Die Untersuchung erstreckte sich über einen Zeitraum von 4 Jahren. In 103 Einzeluntersuchungen wurde bei 47 Knaben im Alter von 9 bis 17 Jahren neben Körpergröße und -gewicht das Ossifikationsalter mit 4 verschiedenen Methoden bestimmt. Dazu war jeweils eine Röntgenaufnahme der linken Hand nötig. Außerdem wurden insgesamt 48 Bestimmungen des Plasmatestosteronspiegels im endokrinologischen Labor durchgeführt.

Die Tatsache, daß verschiedene Kinder nur einmal, andere häufiger untersucht wurden, kennzeichnet die Arbeit als gemischte Längsschnittuntersuchung.

METHODEN

Methode von Greulich und Pyle

Die vorliegende Untersuchung wurde anhand des Atlas' aus dem Jahre 1959 durchgeführt.

Zunächst erfolgte die Knochenalterbestimmung nach der "over - all" oder "Atlas" - Methode.

Zu diesem Zweck sind in dem Atlas Standardröntgenaufnahmen der Hand von Knaben im Alter von 0 - 19 und Mädchen im Alter von 0 - 18 Jahren in chronologischer Reihenfolge abgebildet.

Der Untersucher vergleicht das gegebene Röntgenbild mit den Standardillustrationen des Atlas. Zweckmäßigerweise wird er dabei zunächst mit der Standardaufnahme des gleichen chronologischen Alters vergleichen und anschließend mit den vorhergehenden und nachfolgenden Standards. Im Säuglings- und Kleinkindalter wird sich der Untersucher an der Anwesenheit carpaler Ossifikationszentren orientieren,

später, in der Pubertät, am Ausmaß der Epiphysenverschmelzung. Der Standard, dem das zu beurteilende Röntgenbild am meisten ähnelt, wird für den orientierenden weiteren Vergleich der einzelnen Knochen gewählt. Dabei geht man in der Reihenfolge Radius, Ulna, Carpalia, Metacarpalia, Phalangen vor. Erscheint dabei ein Knochen reifer oder weniger reif, wird der entsprechend jüngere oder ältere Standard aufgesucht und damit verglichen. Schließlich wählt der Untersucher den Standard aus, dem die vorliegende Hand am meisten ähnelt. Das Alter dieses Standards wird dann als Knochenalter in eine Dokumentationskarte eingetragen.

Diese Methode erfreut sich großer Beliebtheit, weil sie unkompliziert in der Anwendung und zeitsparend ist. Nach Budlinger (16) wird mit der "Atlas"-Methode bei verschiedenen Untersuchungen bessere Übereinstimmung der Resultate erreicht als mit der "Score"-Methode. Roche (77) gibt dafür eine Reproduzierbarkeit von 3 - 4 Monaten an. Die Standardabweichung beträgt dabei 0,4 - 0,7 Jahre und ist bei wiederholter Auswertung durch einen Untersucher noch geringer.

Bei Längsschnittuntersuchungen zeigen sich allerdings Nachteile: Zum Beispiel kann ein Untersucher vorhergehende Bestimmungen schwer nachvollziehen, weil es keine Aufzeichnungen über die einzelnen Schritte während des Vorgangs der Bewertung gibt. Das macht einen detaillierten Vergleich der Ergebnisse unmöglich.

Darüber hinaus spielen besonders beim Vergleich von Röntgenbildern subjektive Maßstäbe eine große Rolle, die auch bei geübten Auswertern zu systematischen Fehlern führen. Bis-

lang gibt es zwar Anleitungen zur Auswertung, aber noch kein objektives Bewertungssystem.

Außerdem verleitet die Methode zu Vergleichen mit anderen Parametern, wie etwa Körpergröße und -gewicht, da bei der "Atlas"-Methode das Alter des Standards als sogenanntes Skelettalter angegeben wird.

Wegen der unterschiedlichen Definition der Parameter und ihrer Maßeinheiten ist ein derartiger direkter Vergleich aber prinzipiell nicht zu vertreten.

Im Anschluß an die orientierende Knochenaltereinschätzung wird gesondert das Einzelknochenalter nach der "bone - specific - bone - age" - Methode von Greulich und Pyle durchgeführt.

Als Auswertungsgrundlage dient ebenfalls der Atlas von Greulich und Pyle aus dem Jahre 1959. In Ergänzung des Photomaterials sind die Veränderungen der 29 Knochenkerne im Laufe ihrer postnatalen Entwicklung zusätzlich als Umrisszeichnungen dargestellt; und zwar für jeden Knochen beziehungsweise jede Epiphyse in einer Serie aufeinanderfolgender Entwicklungsstadien im Abstand von $1/4$ - 1 Jahr. Ein beschreibender Text soll das Erkennen der Reifeindikatoren erleichtern.

Die Anzahl der Reifeindikatoren ist bei den einzelnen Knochenkernen verschieden. Radius und Ulna haben 11 Indikatoren; Capitatum, Hamatum, Multangulum minus, Phalanx proximalis 1 und Phalanx distalis 2 - 5 haben 10 Indikatoren; Multangulum majus, Daumenepiphyse, Metacarpale 2 - 5, Phalanx proximalis 2 - 5, Phalanx media 2 - 5 und Phalanx distalis 1 haben 9 Indikatoren; Triquetum, Pisiforme, Lunatum und Naviculare haben 8 Reifeindikatoren. Nacheinander vergleicht der Untersucher nun jeden einzelnen Knochenkern

Abbildung 1: Reifeindikatoren für Capitatum und Hamatum
(nach: Greulich, 44)



	<u>Capitatum</u>	<u>Hamatum</u>
♂:	1 und 2	1 und 2
♀:	1 und 2	1 und 2



	<u>Capitatum</u>	<u>Hamatum</u>
♂:	2 und 3	2 und 3
♀:	2 und 3	2 und 3



	<u>Capitatum</u>	<u>Hamatum</u>
♂:	3 und 4	3 und 4
♀:	3 und 4	3 und 4



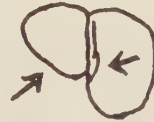
	<u>Capitatum</u>	<u>Hamatum</u>
♂:	5 und 6	6 und 7
♀:	4 und 5	4 und 5



	<u>Capitatum</u>	<u>Hamatum</u>
♂:	7 und 8	8 und 9
♀:	7 und 8	7 und 8



	<u>Capitatum</u>	<u>Hamatum</u>
♂:	16 und 17	13 und 14
♀:	10 und 11	9 und 10



	<u>Capitatum</u>	<u>Hamatum</u>
♂:	17 und 18	15 und 16
♀:	16 und 17	14 und 15



	<u>Capitatum</u>	<u>Hamatum</u>
♂:	19 und 20	21 und 22
♀:	18 und 19	18 und 19



	<u>Capitatum</u>	<u>Hamatum</u>
♂:	27 und 28	27 und 28
♀:	23 und 24	23 und 24



	<u>Capitatum und Hamatum</u>
♂:	29 und 30
♀:	24 und 25

mit der Vorlage. Ist die entsprechende Vorlage gefunden, wird aus den Zahlenstandards für Knaben der betreffende ausgewählt.

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, sind jedem Reifeindikator - für Knaben und Mädchen gesondert - Zahlenstandards zwischen 1 und 31 zugeordnet. In der Regel sind zwei Zahlenwerte pro Indikator angegeben, wobei vereinbarungsgemäß der höhere beziehungsweise der durch Fettdruck empfohlene übernommen wird.

Eine Ausnahme stellt die 1. Entwicklungsstufe bei Radius-, Ulna-, Daumenepiphyse, Metacarpale 5, Phalanx distals 1 - 5, Phalanx media 2 - 5 und Phalanx proximalis 1 - 5 dar. In diesen Fällen steht nur ein Standardwert zur Verfügung.

Für jeden so ermittelten Standard läßt sich aus einer Tabelle das Einzelknochenalter (=bone - specific - bone - age) entnehmen. Dabei ist ein und demselben Standard immer das gleiche Knochenalter zugeordnet, ganz gleich, ob es sich zum Beispiel um Capitatum, Radius epiphyse oder Metacarpale 3 handelt. Abschließend werden alle Einzelknochenalter addiert und ein Zentralalter bestimmt. Dieses ist das gesuchte Gesamtknochenalter der Hand.

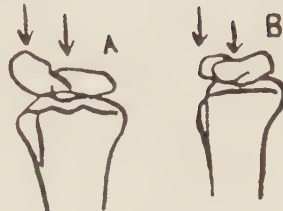
Mit dem geschilderten Verfahren werden die bereits dargelegten Fehler der "Atlas" - Methode vermieden.

Obwohl die Einführung von Reifeindikatoren einen Fortschritt bedeutet, sind gelegentlich Nachteile damit verbunden. Genaue Betrachtung der einzelnen Knochenkerne zeigt, daß auffallende Form- und Größenänderungen gelegentlich keine gleichsinnige Änderung der Standards nach sich ziehen.

Beispiel: Ulnaepiphyse beim Knaben



Standard 17



Standard 17

Dann wieder erfolgt bei minimaler Form- und Größenänderung eine unerwartete Erhöhung des Standards.

Beispiel: Capitulum



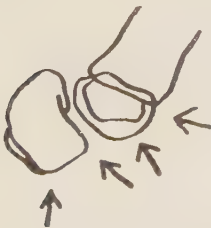
Standard 8



Standard 16

Es findet sich sogar eine paradoxe Situation, daß in aufeinanderfolgenden Stadien der Standard rückläufig ist.

Beispiel: Multangulum majus beim Mädchen



Standard 20



Standard 19

Aus diesen Beispielen geht hervor, daß eine fehlerhafte Beurteilung eines Knochenkernes den Zentralwert und somit das gesamte Knochenalter beeinflussen kann. Einen weiteren Nachteil stellt die stufenförmige Anordnung der Standards in Intervallen zwischen 3 und 12 Monaten dar. Da eine Interpolation nicht möglich ist, weisen sowohl Längs- als auch Querschnittuntersuchungen stufenförmig angeordnete Knochenalter auf.

Insgesamt jedoch ist die "bone - specific - bone age" - Methode weit verbreitet. Acheson (3) führte Untersuchungen über die Verlässlichkeit der Methode durch. Er fand bei Doppelbestimmungen in 95 % der Fälle ein Abweichen von $\pm 0,8 - 1,0$ Jahren. Johnson (54) gab bei Doppelbestimmungen durch verschiedene Auswerter für Kinderradiologen ein Abweichen von $0,47 - 0,67$ Jahren und für wissenschaftliche Assistenten ein Abweichen von $0,26 - 0,39$ Jahren an. Bei Doppelbestimmungen durch denselben Auswerter lag für Kinderradiologen die Abweichung bei $0,15 - 0,41$ Jahren und für wissenschaftliche Assistenten bei $0,17 - 0,27$ Jahren. Hansmann und Maresh (52) errechneten in 90 % eine Übereinstimmung von $\pm 0,3$ Jahren. Anderson hat 1968 in seiner Untersuchung an dänischen Kindern eine Standardabweichung für Knaben von 12,4 Monaten errechnet.

Score - Methode von Tanner und Whitehouse

Es fand die 1962 beschriebene Methode TW - I Anwendung. Ähnlich wie bei der "bone - specific - bone - age" - Methode nach Greulich und Pyle werden die Einzelknochen nacheinander untersucht. Dabei geht man in der Reihenfolge Radius, Ulna, Metacarpale 1, 3, 5, Basis (= Phalanx proximalis) 1, 3, 5, Meso (Phalanx media) 3, 5, Tele (= Phalanx distalis) 1, 3, 5, Capitatum, Hamatum, Triquetrum, Lunatum, Naviculare, Multangulum majus, Multangulum minus, vor. Es werden also nur 20 Knochenkerne beurteilt.

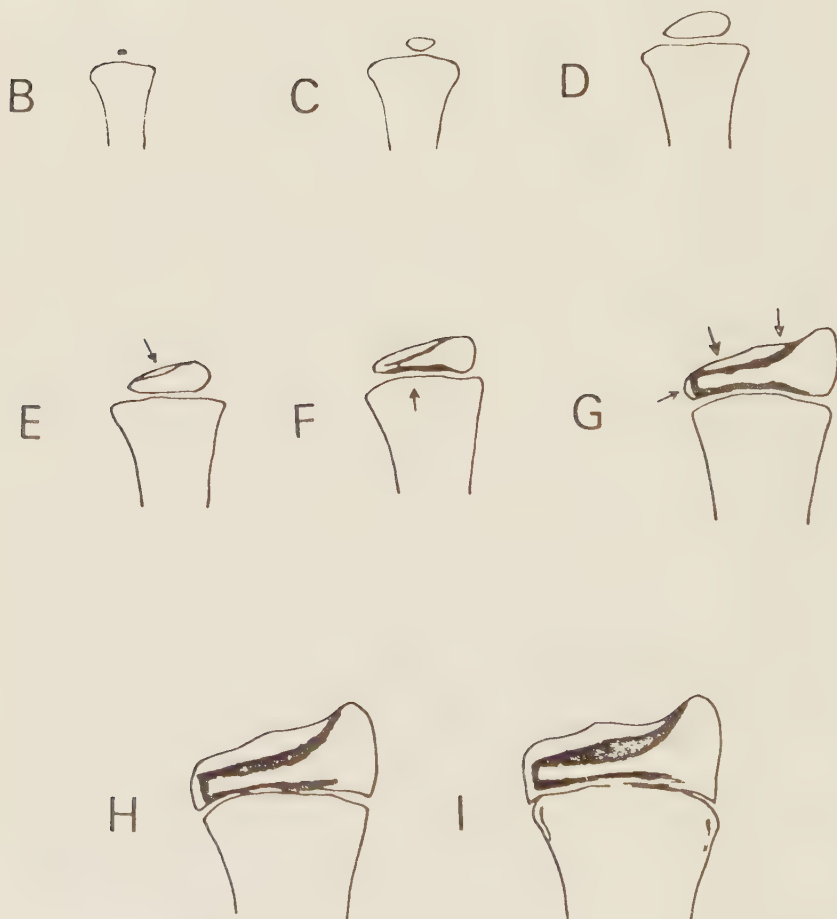
Für jeden Ossifikationskern stehen Reifestufen von A - I, beziehungsweise J - bei der Radiusepiphyse - zur Verfügung.

Tanner und Whitehouse wichten - anders als Greulich und Pyle - den Einzelknochen. Dabei werden Radius und Ulna je mit 20 % und der 1., 3. und 5. Finger ebenfalls mit je 20 % eingestuft. Bezogen auf die ganze Hand sind Radius, Ulna , 1., 3. und 5. Finger mit 10 %, jeder Handwurzelknochen mit 7 % repräsentiert. Zwangsläufig ergibt sich daraus, daß gleichen Reifestufen verschiedene Score - Werte bei den einzelnen Knochen zugeordnet sind. So erhält Stufe 6 des Hamatums den Score 38, und Stufe 6 der Ulnaepiphyse den Score 81.

Die aufeinanderfolgenden Stufen des Knochenkerns sind in ähnlicher Weise wie bei Greulich und Pyle in Serien von Skizzen dargestellt. Bei der Bewertung haben diese Skizzen jedoch nur ergänzende Funktion. Den Ausschlag geben die schriftlichen Kriterien zur objektiven Beschreibung der Reifeindikatoren. Von diesen Kriterien müssen jeweils $n - 1$ erfüllt sein, wobei $n = 3$ der maximalen Anzahl der vorgegebenen Kriterien entspricht. Nach erfolgter Zuordnung der Stadien wird der wichtige Score für die einzelnen Stadien vergeben. Die Scoresumme aller 20 bewerteten Ossifikationszentren erlaubt schließlich, aus Perzentilenkurven das gesuchte Knochenalter der Hand zu entnehmen.

In diesen Perzentilenkurven sind die Scoresummen in Abhängigkeit vom Kalenderalter aufgetragen. Neben der Perzentilenkurve P - 50 sind noch Kurven für die 5., die 10., die 75. und 90. Perzentile vorhanden.

Abbildung 2: Reifestufen der Radiusepiphyse
(Beispiele nach Tanner, 100)



Der besondere Vorteil der Score - Methode liegt in der - anders als bei Greulich und Pyle - kontinuierlichen Anordnung der Standards.

Neben diesen Vorzügen finden sich bei dem Verfahren auch Stufen, die schwieriger zu diskriminieren sind. Insbesondere, wenn es darum geht, die Reifeform oder den Epiphysenschluß zu beurteilen, werden unerfahrene Untersucher unsicher. Außerdem hat es sich erwiesen, daß Carpalia und Röhrenknochen der Hand etwas asynchron reifen. Dieser Erkenntnis wurde in einer verbesserten Methode, der TW - II-Methode Rechnung getragen.

Sie bietet den sogenannten "round - bone - score" und "long - bone - score" zur gesonderten Bewertung von Carpalia und Epiphysen an. Gleichzeitig wurden die schwer zu definierenden Reifestufen I und J eliminiert und das Erwachsenenalter auf 18 Jahre bei Knaben und 16 Jahre bei Mädchen herabgesetzt. Trotz der beträchtlichen methodischen Unterschiede ist nach Harnack (53), Graham (45) und Roche (76) die Genauigkeit mit ± 6 Monaten etwa genauso groß wie bei der Atlas - Methode.

Die Standardabweichung für Knaben wird mit 13 Monaten etwas höher als bei anderen Methoden angegeben. Trotzdem kommt es bei Doppelbestimmungen durch einen Untersucher in 95 % zu einem Abweichen von nur $\pm 0,6$ Jahren (Acheson, 3).

Die planimetrische Methode

Bei der Berechnung werden sieben Carpalia (Capitatum, Hamatum, Triquetrum, Lunatum, Multangulum majus et minus, Naviculare) und drei Epiphysen (Radius-, Ulna- und Daumenepiphyse) berücksichtigt.

Zur praktischen Durchführung werden mit dem Ott - Planimeter die Konturen der einzelnen zu bestimmenden Knochen umfahren. Zu diesem Zweck müssen sie vorher im Maßstab 1 : 4 oder 1 : 2 von der Röntgenaufnahme auf Zeichenpapier projiziert werden.

Da die einzelnen planimetrisch bestimmten Flächenwerte homogen sind, lassen sie sich mathematisch behandeln. Es kann die Varianz, ein Maß für die Streuung der Einzelwerte, und der arithmetische Mittelwert errechnet werden.

Jedem planimetrierten Knochenkern kann mit Hilfe von Diagrammen, die an großen Kollektiven gewonnen wurden, ein Knochenalter zugeordnet werden. Diese Zuordnung erfolgt nicht wie bei den morphischen Methoden in mehrmonatigen Intervallen, sondern mit Hilfe der Interpolation stufenlos.

Kritiker dieser zweidimensionalen metrischen Methode führen an, daß lediglich eine Größenzunahme, aber kein "Knochenalter" gemessen werde. Tatsächlich werden in jungen Jahren, in denen die Knorpelmatrix noch nicht voll transformiert ist, sehr wohl Reifungs- und Differenzierungsvorgänge, später nur noch Massenzunahme erfaßt.

Außerdem verfälscht die absolute Größe bei Einzelmessungen, je nachdem ob es sich um ein groß- oder ein minderwüchsiges Kind handelt, das Ergebnis.

Trotzdem erweist sich die Planimetrie bei gezielten Frage-

stellungen als hilfreich, weil sie mit großer Genauigkeit die Zuwachsraten auch in kurzen Zeitintervallen erfaßt, wodurch sich die Methode besonders für die klinische Anwendung empfiehlt.

Testosteron / Knochenalter nach Tanner - Whitehouse:

In diesem Diagramm beginnt der Testosteronanstieg mit etwa 140 Monaten. Auch hier ist die Streubreite erheblich. Als Korrelationskoeffizient wird $r = 0,55$ errechnet (Abbildung 15).

Testosteron / Knochenalter nach Greulich - Pyle:

Auch hier sind die Werte in Intervallen angeordnet, die den mehrmonatigen Abständen der Standards entsprechen. Bei der großen Streubreite beginnt der Testosteronanstieg etwa mit 128 - 134 Monaten. Der Korrelationskoeffizient beträgt $0,52$ (Abbildung 16).

Testosteron / Planimetrie:

Das Diagramm Nr. 17 zeigt den Testosteronanstieg bei 130 Monaten. In diesem Fall beträgt der Korrelationskoeffizient $0,42$.

Wenn man das Abschneiden der einzelnen Methoden betrachtet, fällt die besonders schlechte Korrelation des Kalenderalters zu Testosteron auf. Am besten korreliert die "Score" - Methode von Tanner - Whitehouse mit $r = 0,55$, gefolgt von der "bone - specific - bone - age" - Methode von Greulich - Pyle mit $r = 0,52$. Hingegen zeigen die Planimetrie und die "over - all" - Atlasmethode mit $r = 0,45$ beziehungsweise $r = 0,43$ weniger gute Korrelation zu Testosteron.

4) Vergleich der mittleren Testosteronwerte in den aufeinanderfolgenden Altersgruppen

Zu diesem Zweck werden - für jede Methode gesondert - Altersgruppen erstellt, beginnend mit der Gruppe 11 - 12 Jahre und endend mit der Gruppe 16 - 17 Jahre; somit also insgesamt 6 Gruppen umfassend.

Für die einzelnen Altersgruppen wird der arithmetische Mittelwert des Testosteronspiegels im Blut errechnet. Das sich dabei ergebende Bild wird im Diagramm 18 - 22 veranschaulicht. Es zeigt sich, daß bei der vorliegenden Untersuchung in der 1. Gruppe die mittleren Testosteronwerte im praepuberalen Bereich, also unter 15 ng/dl liegen. Für die "bone - specific - bone - age" - Methode von Greulich - Pyle sowie die "over - all" - Atlasmethode und das Kalenderalter wird in dieser Altersgruppe ein Mittelwert errechnet, der mit 15,3 ng/dl an der oberen Normgrenze liegt. In der Altersgruppe 12 - 13 Jahre kommt es zu einem Anstieg der mittleren Testosteronwerte bis nahe an oder sogar über die Werte, die bei der erwachsenen Frau erreicht werden (40 ng/dl). In der nächsten Altersgruppe werden 100ng/dl erreicht oder überschritten.

Eine Ausnahme bildet die planimetrische Methode, bei der die Mittelwerte für Testosteron in dieser Gruppe relativ niedrig liegen. Der Wert von 240 ng/dl - das entspricht der 10. Perzentile des erwachsenen Mannes - wird in der 5. Gruppe überschritten. Lediglich bei der Methode Tanner - Whitehouse ist das erstmals in der darauffolgenden Gruppe der Sechzehn- bis Siebzehnjährigen der Fall.

Testosteron / Knochenalter nach Tanner - Whitehouse:

In diesem Diagramm beginnt der Testosteronanstieg mit etwa 140 Monaten. Auch hier ist die Streubreite erheblich. Als Korrelationskoeffizient wird $r = 0,55$ errechnet (Abbildung 15).

Testosteron / Knochenalter nach Greulich - Pyle:

Auch hier sind die Werte in Intervallen angeordnet, die den mehrmonatigen Abständen der Standards entsprechen. Bei der großen Streubreite beginnt der Testosteronanstieg etwa mit 128 - 134 Monaten. Der Korrelationskoeffizient beträgt $0,52$ (Abbildung 16).

Testosteron / Planimetrie:

Das Diagramm Nr. 17 zeigt den Testosteronanstieg bei 130 Monaten. In diesem Fall beträgt der Korrelationskoeffizient $0,42$.

Wenn man das Abschneiden der einzelnen Methoden betrachtet, fällt die besonders schlechte Korrelation des Kalenderalters zu Testosteron auf. Am besten korreliert die "Score" - Methode von Tanner - Whitehouse mit $r = 0,55$, gefolgt von der "bone - specific - bone - age" - Methode von Greulich - Pyle mit $r = 0,52$. Hingegen zeigen die Planimetrie und die "over - all" - Atlasmethode mit $r = 0,45$ beziehungsweise $r = 0,43$ weniger gute Korrelation zu Testosteron.

4) Vergleich der mittleren Testosteronwerte in den aufeinanderfolgenden Altersgruppen

Zu diesem Zweck werden - für jede Methode gesondert - Altersgruppen erstellt, beginnend mit der Gruppe 11 - 12 Jahre und endend mit der Gruppe 16 - 17 Jahre; somit also insgesamt 6 Gruppen umfassend.

Für die einzelnen Altersgruppen wird der arithmetische Mittelwert des Testosteronspiegels im Blut errechnet. Das sich dabei ergebende Bild wird im Diagramm 18 - 22 veranschaulicht. Es zeigt sich, daß bei der vorliegenden Untersuchung in der 1. Gruppe die mittleren Testosteronwerte im praepuberalen Bereich, also unter 15 ng/dl liegen. Für die "bone - specific - bone - age" - Methode von Greulich - Pyle sowie die "over - all" - Atlasmethode und das Kalenderalter wird in dieser Altersgruppe ein Mittelwert errechnet, der mit 15,3 ng/dl an der oberen Normgrenze liegt. In der Altersgruppe 12 - 13 Jahre kommt es zu einem Anstieg der mittleren Testosteronwerte bis nahe an oder sogar über die Werte, die bei der erwachsenen Frau erreicht werden (40 ng/dl). In der nächsten Altersgruppe werden 100ng/dl erreicht oder überschritten.

Eine Ausnahme bildet die planimetrische Methode, bei der die Mittelwerte für Testosteron in dieser Gruppe relativ niedrig liegen. Der Wert von 240 ng/dl - das entspricht der 10. Perzentile des erwachsenen Mannes - wird in der 5. Gruppe überschritten. Lediglich bei der Methode Tanner - Whitehouse ist das erstmals in der darauffolgenden Gruppe der Sechzehn- bis Siebzehnjährigen der Fall.

D I S K U S S I O N

In der vorliegenden Untersuchung wird das Knochenalter mit allen Methoden niedriger gefunden, als es dem Kalenderalter entspricht.

Die Tatsache, daß alle vier Methoden die gleiche Tendenz aufweisen, läßt vermuten, daß auch die gleichen Ursachen dafür verantwortlich sind. Um diese Vermutung zu prüfen, muß eine Reihe von Faktoren diskutiert werden.

Zunächst muß das Untersuchungsmaterial genauer betrachtet werden: Obwohl nur gesunde Kinder in die Untersuchung aufgenommen wurden, fällt bei genauer Betrachtung auf, daß sich ein geringer Prozentsatz der Kinder aus der endokrinologischen Sprechstunde rekrutiert. Es könnte also bei einer Reihe von Kindern eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung oder ein nicht endokriner Minderwuchs vorliegen. Solche Kinder können in schwach vertretenen Altersgruppen niedrigere Knochenalter als die erwarteten bewirken. Das trifft in der vorliegenden Untersuchung für die Gruppe der Neun- bis Zehnjährigen und der Siebzehn- bis Achtzehnjährigen zu. Auf eine zusätzliche Wachstumsanalyse der hier untersuchten Kinder wurde verzichtet, weil sowohl für Kinder mit nicht endokrinem Minderwuchs als auch für solche mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung nachgewiesen wurde (Bierich, 11), daß zwar die Knochenreifung unterschiedlich verzögert ist, im übrigen aber die gleichen Gesetzmäßigkeiten gelten, wie bei normalwüchsigen Kindern.

Des weiteren muß die Frage der allgemeingültigen Standardgewinnung und deren Anwendbarkeit auf andere Populationen erläutert werden: Dieses Problem stellt sich ebenfalls für

alle vier Methoden in ähnlicher Weise. So wurde zum Beispiel die Methode von Greulich und Pyle in den dreißiger Jahren in Cleveland an Kindern erarbeitet, deren Eltern nordeuropäischer Herkunft waren und der Mittel- und Oberschicht angehörten. Diese Kinder lagen in ihrer Entwicklung weit über dem Durchschnitt. Als Ursachen für diesen Entwicklungsvorsprung wurden günstige ökonomische Bedingungen (Patton und Gardener, 69; Brzezinski, 14) und genetische Faktoren, die die Körpergröße von Eltern und Kindern (Garn, 43) gleichermaßen bestimmen, diskutiert.

Die britischen Standards von Tanner und Whitehouse dagegen stammen aus den fünfziger Jahren von Kindern der Mittel- und Unterschicht. Zu diesem Zeitpunkt lagen britische Kinder in der Reifung etwa neun Monate hinter den amerikanischen zurück (Todd, 101).

Vergleicht man den derzeitigen Reifestand europäischer Kinder mit den englischen und amerikanischen Standards, so liegen Kinder aus der Schweiz (Budlinger und Prader, 16), aus Finnland (Koski et al., 61) und aus Dänemark (Andersen, 4) in ihrer Entwicklung nahe den britischen, sind aber bei Bewertung nach Greulich und Pyle noch retardiert. Anders verhält es sich bei Betrachtung außereuropäischer Populationen. So wird zum Beispiel in Australien das Knochenalter nach der "Score" - Methode von Tanner und Whitehouse zu hoch angegeben (Roche, 77). Auch japanische Kinder und solche aus Honkong (Kimura, 57; Chang et al., 22) verhalten sich anders. Sie können mit englischen Kindern bis zum Alter von acht Jahren verglichen werden. Später reifen sie schneller und sind in der Mitte der Pubertät fast zwei Jahre voraus.

Auch hinsichtlich der Reihenfolge, in der die Ossifikation der einzelnen Knochenkerne abläuft, gibt es in verschiedenen

Populationen Unterschiede. Garn (42) beschreibt bei schwarzen amerikanischen Kindern ein Vorseilen einzelner Ossifikationszentren im Vergleich zu weißen Kindern.

Die aufgeführten Beispiele verdeutlichen, daß jede Anwendung von Standards auf eine andere Population als die, an der sie erstellt wurden, problematisch ist (Garn, Rohmann, Blumenthal, 37; Tanner, 95). Eigentlich muß für jede Population die Korrelation mit den Standards neu überprüft werden.

Im süddeutschen Raum wurde dieser Versuch an 285 Münchener Vorschulkindern unternommen (Fendel, 30). Dabei zeigte sich nach der Methode von Tanner und Whitehouse eine Höherbewertung und nach der "bone - specific - bone - age" - Methode von Greulich und Pyle eine Niedrigerbewertung der Knochenalter im Vergleich zum chronologischen Alter. Das planimetrische Knochenalter stimmte, ähnlich wie bei Hansmann und Maresh (52) und Bugyi (18) ziemlich genau mit dem Kalenderalter überein.

Nimmt man an, daß seit der Erstellung der Standards die Akzeleration dazu beigetragen hat, den Entwicklungsrückstand kontinentaler Kinder gegenüber den englischen und amerikanischen auszugleichen, so werden die bei Fendel (30) zitierten Ergebnisse verständlich. Diese, bis zum Jahr 1976 untersuchten Kinder scheinen dank der Tendenz zu immer früherer Reife die englischen Kinder der fünfziger Jahre eingeholt zu haben und im Vergleich zu den amerikanischen Standards von Greulich und Pyle nur noch wenig retardiert zu sein.

In der vorliegenden Untersuchung wird dieser Trend bestätigt. Allerdings haben die untersuchten Kinder den Entwicklungsvorsprung der amerikanischen und englischen Kinder noch nicht eingeholt, scheinen sich aber den Standards zu

nähern. Wie die Korrelationskoeffizienten verdeutlichen, liegt diese Annäherung bei Bestimmung des Knochenalters nach Tanner und Whitehouse ($r = 0,42$) im gleichen Bereich wie bei Bestimmung nach der Methode von Greulich und Pyle ($r = 0,43$). Das planimetrisch bestimmte Knochenalter zeigte auch bei uns die beste Korrelation ($r = 0,57$) mit dem chronologischen Alter. Trotzdem liegen auch die planimetrischen Knochenalter niedriger als erwartet. Hierfür mag die absolute Größe der Knochenkerne verantwortlich sein: Großwüchsige Kinder haben große Knochenkerne und kleinwüchsige - was zumindest für einen gewissen Teil der hier untersuchten Kinder zutrifft - haben kleine Knochenkerne.

Neben den bisher aufgeführten Punkten kommt für die relativ schlechte Korrelation des Skelettalters mit dem chronologischen Alter eine Reihe systematischer Fehler in Frage. Verschiedene Autoren wie Acheson et al. (3), Andersen (4), Johnson (54), Koski (61), Moed et al. (66), Roche und Rohmann (77), Roche und Dávila (76) haben sich mit solchen Fehlerquellen befaßt. Durchschnittlich lag der Fehler bei wiederholter Auswertung durch denselben Untersucher bei $\pm 0,25$ Jahren für die "bone - specific - bone - age" - Methode und bei $0,15 - 0,41$ Jahren für die "over - all" - Atlasmethode. Über die Methode von Tanner und Whitehouse liegen nicht so viele Ergebnisse vor. Die Autoren selbst geben bei wiederholter Auswertung durch einen erfahrenen Untersucher einen Fehler von $\pm 0,5$ Jahren in 95 % der Fälle an. Bei der Planimetrie können systematische Fehler bei wiederholtem Auswerten durch einen Untersucher vernachlässigt werden. Nach Mainland (64) ist dieses metrische Verfahren deshalb objektiver, weil nicht wie bei den morphischen Methoden vom tatsächlichen Kalenderalter des Kindes ausgegangen wird.

Johnson (54) stellte außerdem Unterschiede je nach Ausbildungsstand des Untersuchers fest. Beim Vergleich der Ergebnisse zwischen Kinderradiologen einerseits und wissenschaftlichen Assistenten andererseits fand er heraus, daß wissenschaftliche Assistenten das Knochenalter nach Greulich und Pyle niedriger als Kinderradiologen angeben. Auch in der vorliegenden Untersuchung scheint sich diese Tatsache in einer erheblichen systematischen Unterbewertung auszuwirken. Darüberhinaus stellte Mainland (64) eine Abhängigkeit vom Übungsstand des Untersuchers fest. In ungeübtem Zustand ist zum Beispiel bei der Methode von Greulich und Pyle mit einem zusätzlichen Fehler von drei Monaten zu rechnen.

Dazu kommt noch, daß die Genauigkeit der Knochenalterbestimmung mit zunehmendem Alter des Kindes abnimmt (Johnson et al., 54). Im Alter von 6 Monaten beträgt die Genauigkeit 1 Monat, im Alter von 2 Jahren 4 Monate und zur Zeit der Pubertät nur noch 1 Jahr (Greulich und Pyle, 46). Neben der systematischen Unterbewertung ist also bei älteren Kindern wie in der vorliegenden Untersuchung mit einer relativ hohen Ungenauigkeit zu rechnen. Diese wird in den Korrelationsdiagrammen (Abbildung 3 - 6) durch die weit gestreuten Knochenalter veranschaulicht.

Als nächstes sollen die Ergebnisse über das Verhalten der Knochenalter zueinander besprochen werden. Dabei fällt besonders das niedrige "Methodenalter" nach Greulich und Pyle beim Vergleich mit anderen Methoden auf. Als Ursache ist an eine methodische Unterbewertung zu denken (Budlinger, 15, Kimura, 57, Fendel, 30). Häufig stellen sich nämlich bei der Auswertung Veränderungen im Röntgenbild dar, die einer Zwischenstufe von zwei aufeinanderfolgenden Standards entsprechen. Da jedoch im Atlas Zwischenwerte nicht angeboten

werden, ist der Untersucher gezwungen, den niedrigeren Standard zu wählen, solange der nächsthöhere noch nicht sicher erreicht ist. Geschieht das häufiger, kann es zu einer Unterbewertung des Knochenalters der ganzen Hand kommen (Acheson, 2). Diese Fehlerquelle darf in der vorliegenden Untersuchung nicht zu gering eingeschätzt werden, da es sich um einen unerfahrenen Untersucher handelt, der eher zu vorsichtig bewertet.

Die diskontinuierliche Anordnung der Knochenalter (siehe Abbildungen 3, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 14) ist ebenfalls durch diese methodische Besonderheit zu erklären. Das Fehlen von Zwischenstufen hat bei der Verlaufsbeobachtung stufenförmig angeordnete Knochenalter zur Folge.

Für die Methode von Tanner und Whitehouse treffen diese Feststellungen nicht zu. Manche Untersucher halten die Reifekriterien bei dieser Methode sogar für exakter formuliert, als es bei Greulich und Pyle der Fall ist. Lediglich die Beurteilung des Epiphysenschlusses bereitet Schwierigkeiten, zumal es röntgenologisch kaum gelingt, diesen exakt zu erfassen (Graham, 45). Nur so ist der relativ flache Kurvenverlauf und die große Streubreite in höherem Alter - wie aus Abbildung 2 ersichtlich - zu erklären.

Die beschriebenen methodischen Unterschiede sind also - neben den standardspezifischen Unterschieden, die bereits dargelegt wurden - für die niedrigen Knochenalter nach Greulich und Pyle im Vergleich zu Tanner und Whitehouse verantwortlich. Auch Acheson (2) hat beide Methoden verglichen. Er kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, daß nach der "bone - specific - bone - age" - Methode etwa 1 Jahr niedrigere Werte als mit der Methode von Tanner und Whitehouse erzielt werden.

Das gute Übereinstimmen der "over - all" - Atlasmethode mit der "bone - specific - bone - age" - Methode nach Greulich und Pyle mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,96$ wurde auch von anderen Autoren gefunden und überrascht keineswegs, da beide Methoden anhand des gleichen Materials erstellt wurden - wie im Abschnitt über Methodik dargelegt wurde. Nach Johnson (54) pflegen lediglich die "Atlasalter" etwa zwei Monate niedriger zu liegen. Dabei spielen wahrscheinlich subjektive Maßstäbe beim Vergleich von Röntgenaufnahmen mit den Standardabbildungen eine Rolle.

Beim Vergleich der planimetrischen Methode mit den anderen morphischen Methoden fällt in der vorliegenden Untersuchung eine erstaunlich gute Korrelation zwischen $r = 0,75 - 0,78$ auf. Auch bei Fendel (30), Hansmann und Maresh (52) lag die Korrelation mit $r = 0,75$ im gleichen Bereich. Dies ist insofern erstaunlich, als es sich bei den hier untersuchten Kindern um ältere Kinder handelt. Nach Fendel (30) besteht die Tendenz, bei jungen Kindern mit der Planimetrie niedrigere Werte als mit den morphischen Methoden zu erheben. Verschiedene Knochenkerne können nämlich bereits planimetrisch bestimmt werden, bevor überhaupt ein Standard bei den morphischen Methoden existiert. Entsprechend kommt es bei älteren Kindern zu größerer Ungenauigkeit, weil dann nur noch geringe Flächenzunahme gemessen wird, während mit den morphischen Methoden weiterhin Formveränderungen beobachtet werden können, so daß ein höheres Endalter möglich ist.

Als ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist die gute Korrelation der Plasmatestosteronwerte mit dem Knochenalter herauszustellen (Abbildungen 14 - 17). Dadurch wird der Zusammenhang von Knochenreifung und steigenden Testosteronspiegeln zur Zeit der Pubertät unterstrichen.

Mit dem chronologischen Alter hingegen ergibt sich keine verwertbare Korrelation (Abbildung 13). Es fällt außerdem eine beträchtliche Streubreite auf, die auch von anderen Autoren angegeben wird (Knorr, 59) und erklärt, warum das Kalenderalter einen wenig geeigneten Parameter der Reifebeurteilung darstellt. Auf Grund der großen Streubreite wurde auch darauf verzichtet, eine Kurve der Testosteronmittelwerte zu erstellen.

Bekanntermaßen erfolgt der Testosteronanstieg während der Pubertät nicht kontinuierlich, sondern weist einen zunächst allmählichen, später steilen Anstieg auf, um mit etwa 17 Jahren ein Plateau zu erreichen. Geht man anstatt vom chronologischen Alter vom Knochenalter aus, so stellt sich die Frage, wie dieser Testosteronanstieg bei den einzelnen Methoden der Knochenalterbestimmung aussieht.

Zu diesem Zweck werden für jede Methode Altersgruppen gebildet und die entsprechenden Testosteronmittelwerte errechnet. Tanner (98) hält diese Mittelwertbildung für ungünstig. Besser sei es, in sechsmonatigen Abständen die Zuwachsraten der Steroide zu berechnen, da auf diese Weise Fehler durch extreme Einzelwerte vermieden würden. Ein solches Vorgehen ist nicht immer durchführbar. Auch Knorr (59) ging anders vor: er hat Medianwerte und die 10. und 90. Perzentile errechnet. In der vorliegenden Untersuchung wird durch das beschriebene Vorgehen für jede Methode der Knochenalterbestimmung eine anders verlaufende Mittelwertskurve für Testosteron gefunden, worauf im folgenden noch genauer eingegangen wird.

Richtet man das Augenmerk auf die einzelnen Methoden der Knochenalterbestimmung, zeigt die "Score" - Methode von Tanner und Whitehouse die beste Korrelation zu Testosteron

(Abbildung 15). Hierbei könnte es sich um einen Zufallsbefund handeln. Es ist jedoch wahrscheinlicher, daß diese Methode wegen der kontinuierlichen Anordnung der Standards so gut mit Testosteron korreliert.

Bei Betrachtung der Testosteronmittelwertskurve (Abbildung 21) kommt in der Altersgruppe von 132 - 144 Monaten nur ein praepuberaler Wert von weniger als 11 ng/dl zur Darstellung. Dieses Verhalten ist durch die - bereits erläuterte - systematische Überbewertung der Knochenalter mit der "Score" - Methode zu erklären, die dazu führt, daß sich in dieser Altersgruppe nur wenige Kinder mit besonders niedrigen Testosteronwerten befinden. Auch in den folgenden Altersgruppen erfolgt der Testosteronanstieg recht träge. Hier erweist sich die Notwendigkeit, zur besseren Veranschaulichung Gruppen zu bilden, als Nachteil; denn dadurch geht der besondere methodische Vorteil - nämlich die stufenlose Anordnung der Standards - verloren. Der endgültige, steile Testosteronanstieg findet sich bei der Tanner-Whitehouse-Methode erst ab einem Knochenalter von 192 Monaten. Hier zeigt sich eine methodische Schwachstelle. Wie bereits geschildert, zögern unerfahrene Untersucher bei der Beurteilung der Reifeform und bewerten zu niedrig. Ob mit der Tanner-Whitehouse-II-Methode, die das Endalter herabsetzt und die Beurteilung des Epiphysenschlusses erleichtert, diese Fehler vermieden werden, kann im Rahmen dieser Untersuchung nur vermutet werden.

Die "bone - specific - bone - age" - Methode (Abbildung 16) zeigt mit $r = 0,52$ die zweitbeste Korrelation zu Testosteron. Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren ist nicht möglich, da meistens die "Atlas" - Methode von Greulich-Pyle bevorzugt wird. Auch Ducharme (25), der eine Korrelation von 0,67 angibt, hat mit einer modifizierten Methode nach Sempé gearbeitet.

Die Kurve der Testosteronmittelwerte verläuft bei der "bone - specific - bone - age" - Methode stetig bis zum Knochenalter von 14 - 15 Jahren, erst dann erfolgt ein steilerer Anstieg auf Werte, die über der 10. Perzentile des erwachsenen Mannes liegen. Dieser geglättete Kurvenverlauf ist ganz typisch für eine gemischte Querschnittsuntersuchung, wie sie hier durchgeführt wurde (Tanner, 98). Bei einer Längsschnittuntersuchung dagegen wäre ein Kurvenverlauf zu erwarten, der besser mit der Kurve einzelner Individuen übereinstimmt, wie sie von Faiman und Winter (28) und Knorr et al. (59) beschrieben wurde.

Bei der "over - all" - Atlasmethode findet sich wider Erwarten eine relativ schlechte Korrelation ($r = 0,43$) zu Testosteron. Wahrscheinlich ist die - an anderer Stelle beschriebene - systematische Unterbewertung der Knochenalter dafür verantwortlich.

Bei dieser Methode zeigt sich ein steiler Anstieg der Testosteronmittelwerte bei 156 - 168 Monaten, was erwartungsgemäß mit den Ergebnissen von Knorr et al. (59) übereinstimmt, die mit der gleichen Methode arbeiteten.

Da die "Atlas" - Methode einfach und zeitsparend ist, wurde sie häufig verwendet. Allerdings haben andere Autoren (Lee, 62; Grumbach, 49; Faiman und Winter, 28; Burr, 19; August, 5; Frasier, 34; Wieland, 104) ihre Testosteronwerte meistens auf die Pubertätsstadien bezogen, so daß ein Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht erlaubt ist. Auch sie fanden den charakteristischen Testosteronanstieg, und zwar im Pubertätsstadium 2 - 4. Sizonenko (87) gab im Pubertätsstadium 2 bei einem Knochenalter von 11 6/12 eine mittlere Testosteronkonzentration von $26,5 \pm 3,1$ ng/dl an. Den deutlichen Testosteronanstieg beobachtete er ab dem Knochenalter von 12 Jahren. Für die hier untersuchten Kinder liegen die Testosteronwerte in diesem Alter etwas niedriger. Das ist wohl in erster Linie durch die beschriebenen systematischen Fehler zu erklären.

Für die Planimetrie wird ein Korrelationskoeffizient von 0,45 errechnet. Das bedeutet, daß diese metrische Methode etwa genauso gut mit den Plasmatestosteronwerten korreliert wie die Atlasmethode. Die Möglichkeit, zu interpolieren, trägt sicher zu diesem günstigen Ergebnis bei.

Betrachtet man dagegen die Kurve der Testosteronmittelwerte, so findet sich bis zum Knochenalter von 156 Monaten eine relativ flache Kurve, während der nächsten drei Jahre ein steilerer Anstieg, um bei 192 - 204 Monaten wieder flacher zu werden. Diese Kurve hat keine Ähnlichkeit mit dem Verlauf der Testosteronkurve, wie sie zum Beispiel Knorr et al. (59) beschreibt. Mit der Planimetrie wird also das typische Verhalten der Plasmatestosteronspiegel während der Pubertät nicht erfaßt. Der flache Kurvenverlauf in höherem Alter ist dadurch bedingt, daß in diesem Stadium der Knochenreifung kaum noch Flächenzunahme erfolgt, dagegen hauptsächlich Formveränderungen auftreten, die jedoch metrisch nicht erfaßt werden.

Abschließend ist noch eine Besonderheit zu klären, die sich in gleicher Weise bei allen Methoden findet: Für die Altersgruppen 16 - 17 sowie 17 - 18 bei der Planimetrie und der "Score" - Methode fehlt in den Abbildungen 19 - 22 der Testosteronmittelwert. Da Jugendliche dieser Altersgruppen in einer Kinderklinik kaum vertreten sind und bei diesen gelegentlich eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung vorliegt, wären die so ermittelten Werte mit erheblichen Fehlern belastet und kaum aussagekräftig. Wir haben deshalb darauf verzichtet, diese Werte zu erstellen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Untersuchung wurden die gebräuchlichen Methoden der Knochenalterbestimmung miteinander verglichen und in Beziehung zu den Testosteronspiegeln im Plasma gesetzt.

Dazu wurden 47 Knaben im Alter von 9 3/12 bis 17 Jahren untersucht. Die Knochenalter wurden anhand einer Röntgenaufnahme der linken Hand des Probanden mit vier verschiedenen Methoden bestimmt: mit der "bone - specific - bone - age" - Methode von Greulich und Pyle, der "over - all" - Atlasmethode, der "Score" - Methode von Tanner und Whitehouse und mittels planimetrischer Berechnung. Die Plasmatestosteronbestimmung erfolgte mit der gaschromatographischen Methode, wie sie Knorr (59) 1974 beschreibt, durch das endokrinologische Labor der Universitätskinderklinik.

Beim Vergleich der Knochenalter mit dem chronologischen Alter ergab sich nach allen vier Methoden eine Unterbewertung. Dabei korreliert das planimetrisch bestimmte Knochenalter - wie bei anderen Autoren - am besten mit dem chronologischen Alter.

Beim Vergleich der Methoden untereinander wurde mit der "Score" - Methode höher als mit der "bone - specific - bone - age" - Methode bewertet, und mit der Planimetrie ebenfalls höher als mit der "Atlas" - Methode von Greulich und Pyle. Dieses Verhalten steht im Einklang mit den Angaben in der Literatur.

Die Beziehung zwischen Knochenalter und simultan bestimmtem Testosteronspiegel in aufeinanderfolgenden Altersgruppen zeigt ebenfalls charakteristisches Verhalten. Es wurden praepubertäre Testosteronwerte bis zum chronologischen Alter von 12 Jahren ermittelt, im folgenden Jahr Werte, die bereits über denen der erwachsenen Frau liegen und schließlich Werte des voll entwickelten Heranwachsenden. Dabei weist die Kurve der Testosteronmittelwerte je nach der Methode, in der die Knochenalter bestimmt wurden, einen etwas anderen Verlauf auf. Erwartungsgemäß zeigte sich bei der Bestimmung nach der "Atlas" - Methode ein ähnlicher Verlauf der Testosteronmittelwerte, wie ihn Knorr (59) für die Medianwerte beschreibt.

Bei Erstellung der Korrelationskoeffizienten für das Verhalten zwischen Knochenalter und Plasmatestosteron fanden wir für die Methode von Tanner und Whitehouse das beste Ergebnis. Deshalb erscheint diese Methode für die Knochenalterbestimmung bei Heranwachsenden zur Ergänzung der klinisch-endokrinologischen Befunde am besten geeignet.

Unabhängig davon wurde die "bone - specific - bone - age" - Methode von Greulich und Pyle auch in der vorliegenden Untersuchung als verlässliches Werkzeug der Knochenalterbestimmung bestätigt, da sie sowohl bei Korrelation mit dem chronologischen Alter als auch mit den Testosteronspiegeln an zweiter Stelle liegt.

Die "over - all" - Atlasmethode dagegen zeigt zwar relativ gute Korrelation mit dem chronologischen Alter, dagegen schlechte Korrelation mit den Testosteronwerten. Dies verdeutlicht ihre Rolle als eine orientierende Methode, die bei differenzierten Fragestellungen zur Reifebeurteilung nicht ausreicht.

Die Planimetrie vermag in kurzen Zeitintervallen Aufschluß über die Zunahme der Knochenmasse zu geben und liefert auch brauchbare Ergebnisse bei Korrelation mit dem chronologischen Alter. Bei Fragen der Reifebeurteilung kann sie höchstens eine zusätzliche Hilfsmethode darstellen.

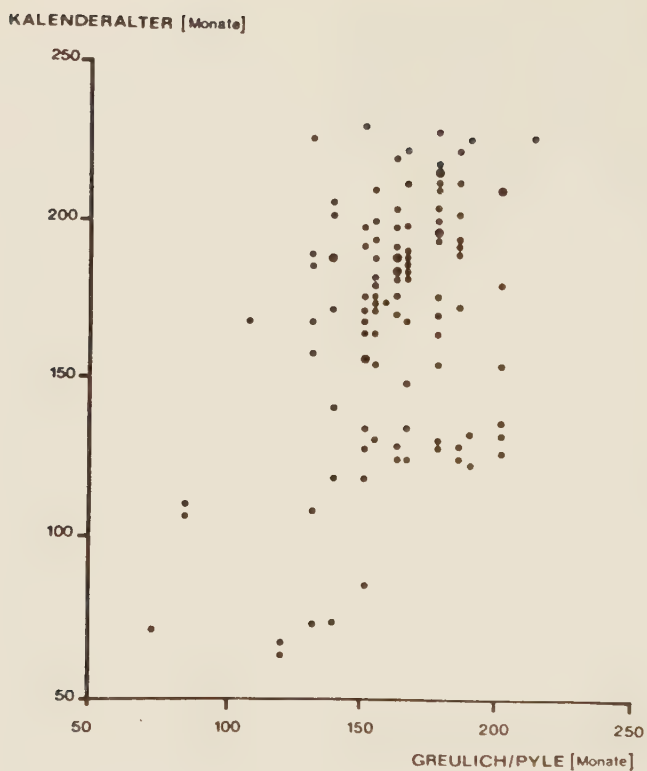


Abbildung 3:

Korrelationsdiagramm für das Verhalten der Knochenalter nach Greulich und Pyle in Beziehung zum Kalenderalter.

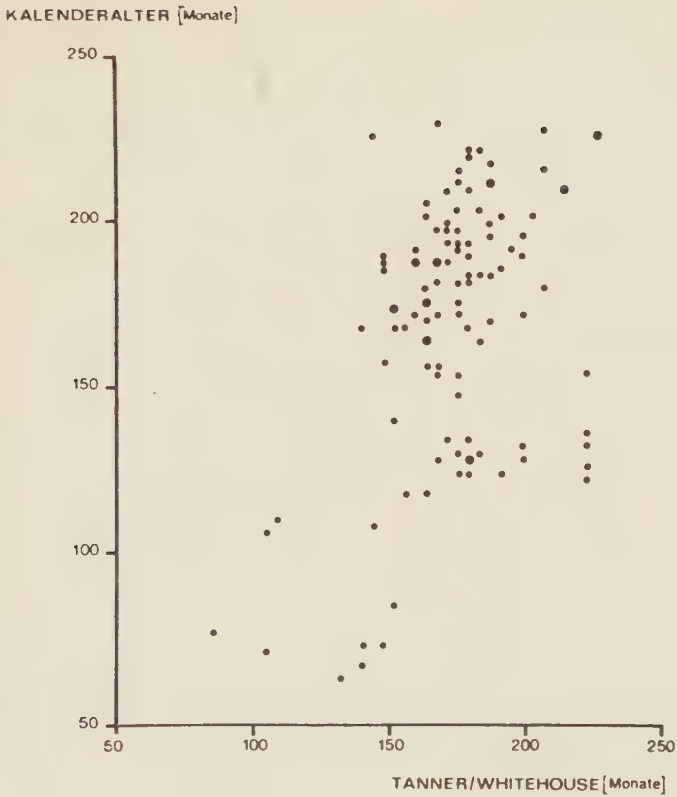


Abbildung 4:

Korrelationsdiagramm für das Verhalten der Knochenalter nach Tanner und Whitehouse in Beziehung zum Kalenderalter.

KALENDERALTER [Monate]

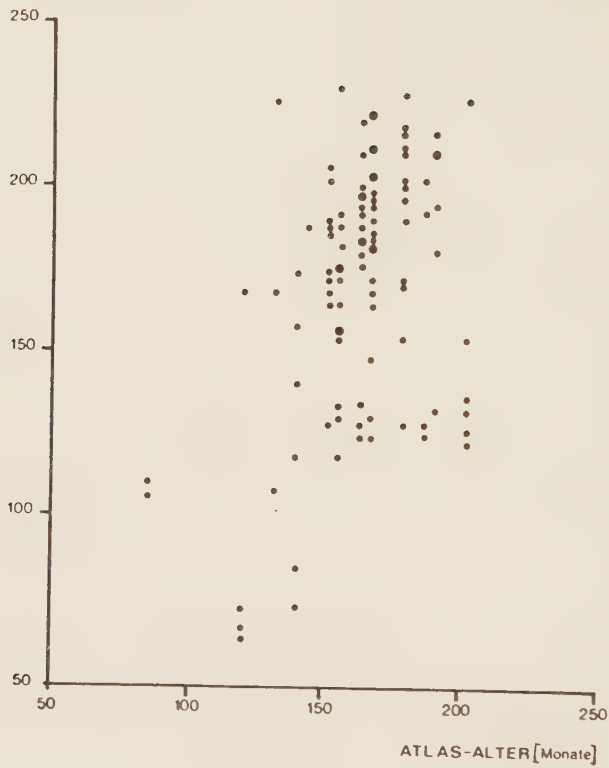


Abbildung 5:

Korrelationsdiagramm für die Beziehung zwischen dem Knochenalter nach der Atlas - Methode und dem chronologischen Alter.

KALENDERALTER [Monate]

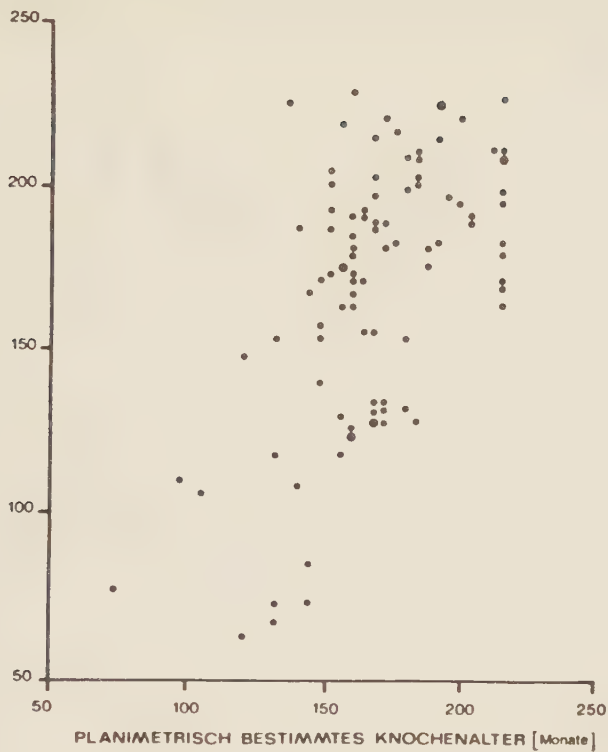


Abbildung 6:

Korrelationsdiagramm für die Beziehung zwischen planimetricisch bestimmtem Knochenalter und dem Kalenderalter.

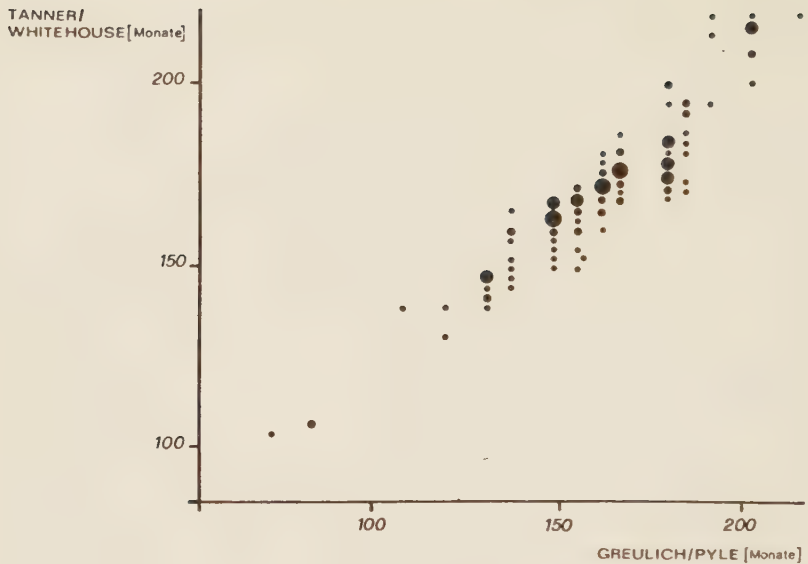


Abbildung 7:

Korrelationsdiagramm für das Verhalten des Knochenalters nach Tanner und Whitehouse zum Knochenalter nach Greulich und Pyle.

TANNER/
WHITEHOUSE [Monate]

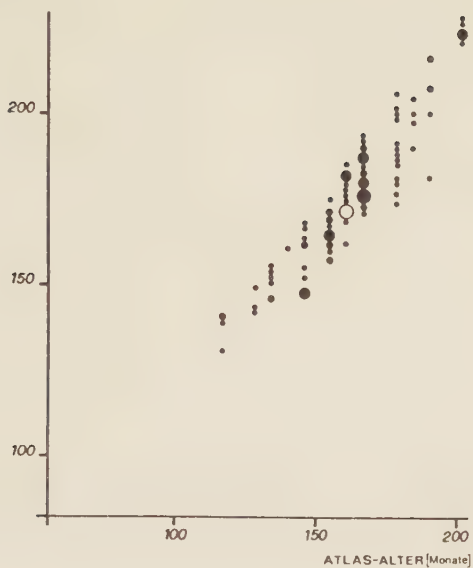


Abbildung 8:

Korrelationsdiagramm für das Verhalten des Knochenalters nach Tanner und Whitehouse zum Knochenalter nach der Atlas - Methode.

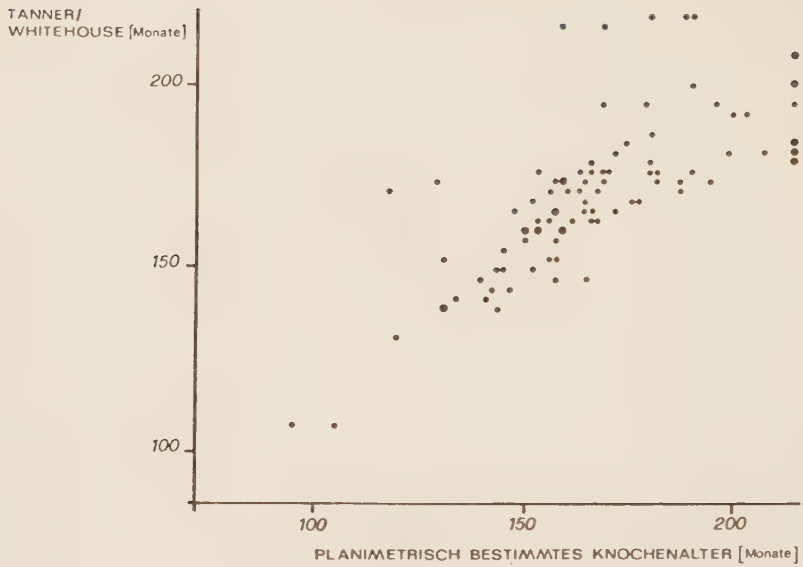
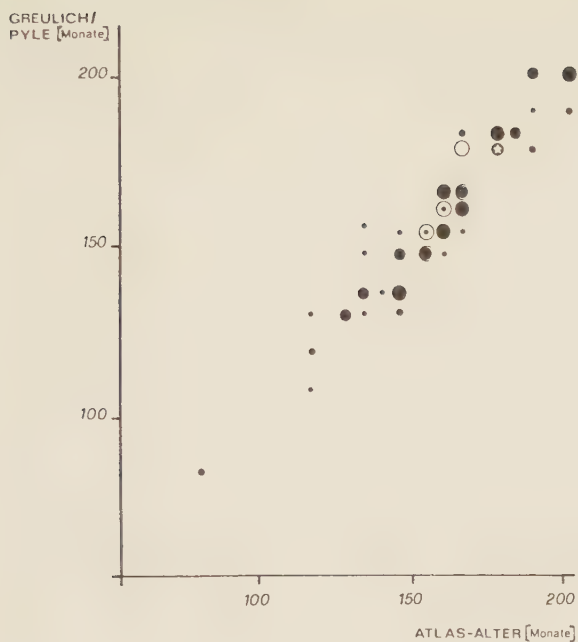


Abbildung 9:

Korrelationsdiagramm für das Verhalten des Knochenalters nach Tanner und Whitehouse zum planimetrisch bestimmten Knochenalter.



Zeichenerklärung: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Abbildung 10:

Korrelationsdiagramm für das Verhalten zwischen dem Knochenalter nach Greulich und Pyle und dem Knochenalter nach der Atlas - Methode.

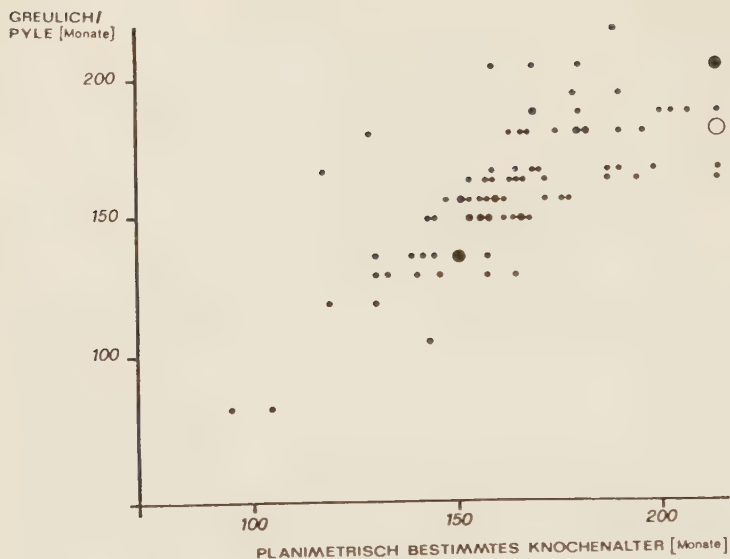


Abbildung 11:

Korrelationsdiagramm für das Verhalten zwischen dem Knochenalter nach Greulich und Pyle und dem planimetrischen Knochenalter.

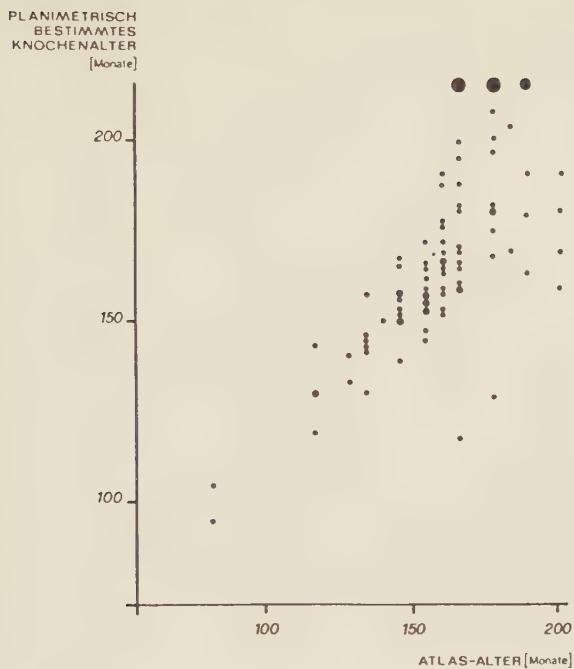


Abbildung 12:

Korrelationsdiagramm für das Verhalten zwischen dem planimetrischen Knochenalter und dem Knochenalter nach der Atlas - Methode.

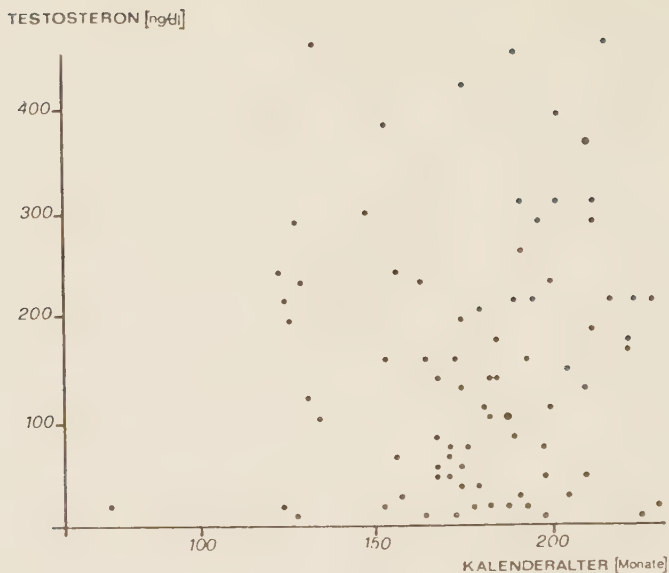


Abbildung 13:

Korrelationsdiagramm für die Beziehung zwischen
Plasmatestosteronspiegel und dem chronologischen
Alter ("Kalenderalter").

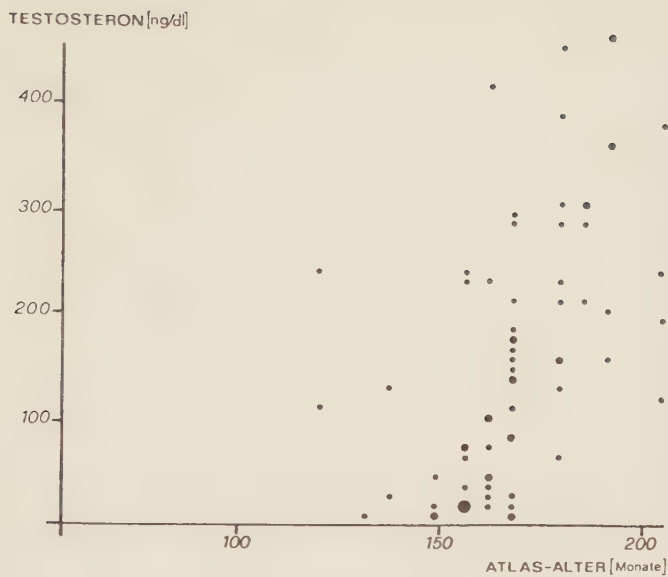


Abbildung 14:

Korrelationsdiagramm für die Beziehung zwischen
Plasmatestosteronspiegel und Knochenalter nach
der Atlas - Methode.

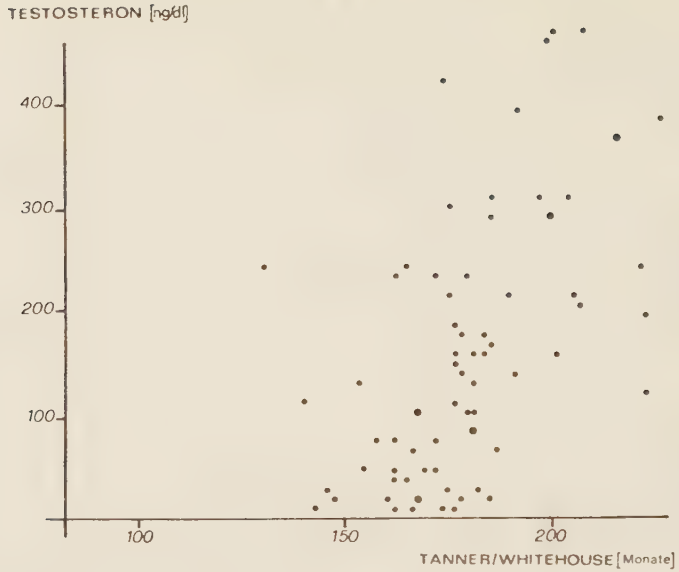


Abbildung 15:

Korrelationsdiagramm für die Beziehung zwischen Plasma-
testosteronspiegel und dem Knochenalter nach
Tanner und Whitehouse.

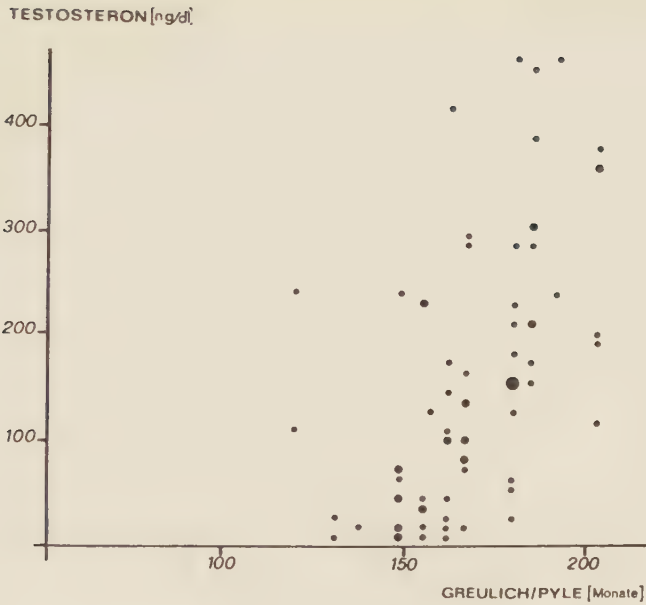


Abbildung 16:

Korrelationsdiagramm für die Beziehung zwischen Plasmatestosteronspiegel und Knochenalter nach der Greulich und Pyle - "bone - specific - bone - age" - Methode.

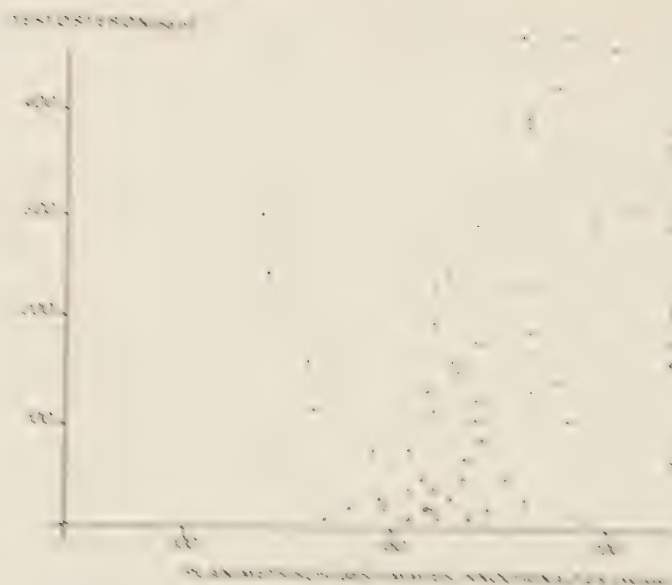


Abbildung 17:

Korrelationsdiagramm für die Beziehung zwischen
Plasmatestosteronspiegel und dem planimetrischen
Knochenalter.

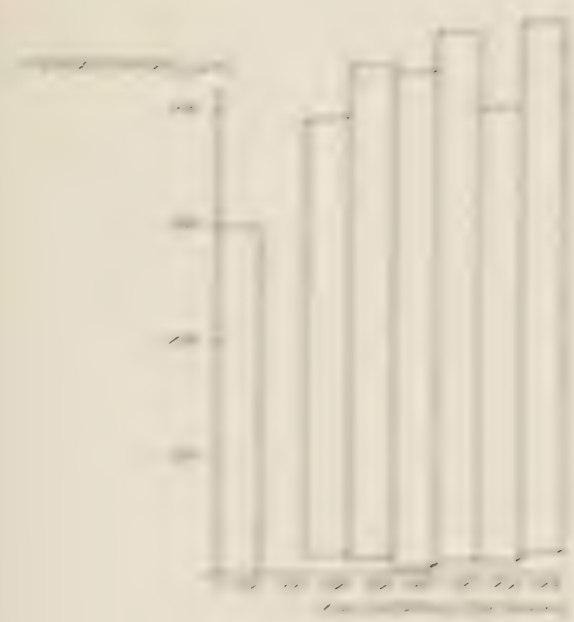


Figure 1

Figure 1 shows the percentage of respondents for different categories. The y-axis represents the percentage, ranging from 0 to 100. The x-axis represents the categories, numbered 1 through 7. The data is as follows:

Category	Percentage
1	60
2	85
3	90
4	95
5	95
6	90
7	95

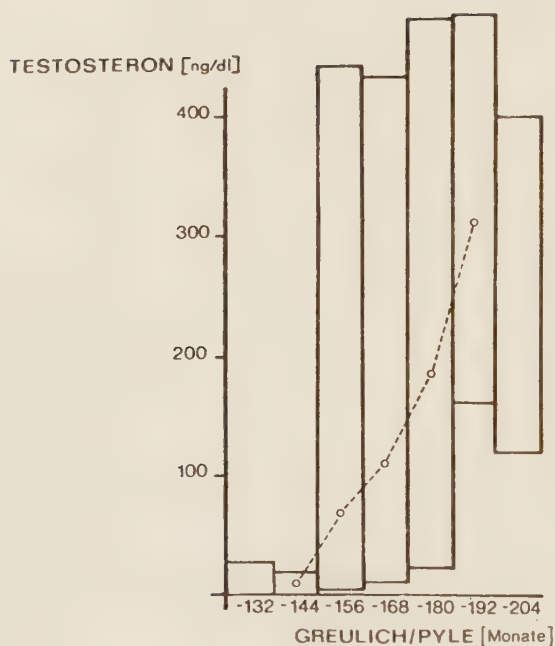


Abbildung 19:

Plasmatestosteron und Knochenalter nach Greulich und Pyle.

Die Säulen geben die Streubreite der Testosteronwerte in den Altersgruppen an.

Die Linie verbindet die Testosteronmittelwerte der einzelnen Gruppen. Die Gruppen 10 - 11 Jahre und 16 - 17 Jahre werden dabei wegen zu geringer Anzahl der Fälle nicht berücksichtigt.

TESTOSTERON [ng/dl]

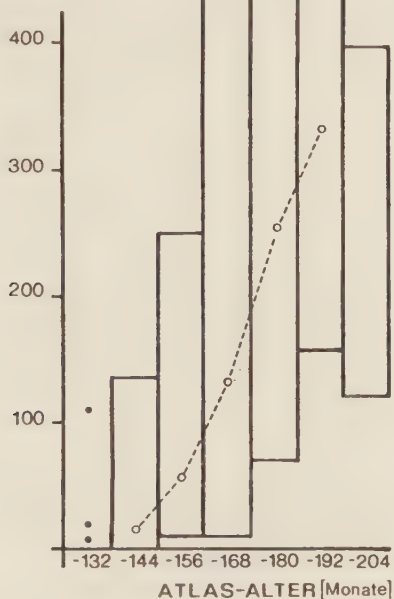


Abbildung 20:

Plasmatestosteron und Knochenalter, bestimmt anhand der Atlas - Methode.

Die Säulen veranschaulichen die Streubreite der Testosteronwerte in den Altersgruppen.

Die Linie verbindet die Testosteronmittelwerte der einzelnen Altersgruppen; dabei sind die Gruppen 10 - 12 und 16 - 17 Jahre wegen zu geringer Fallzahl nicht berücksichtigt.

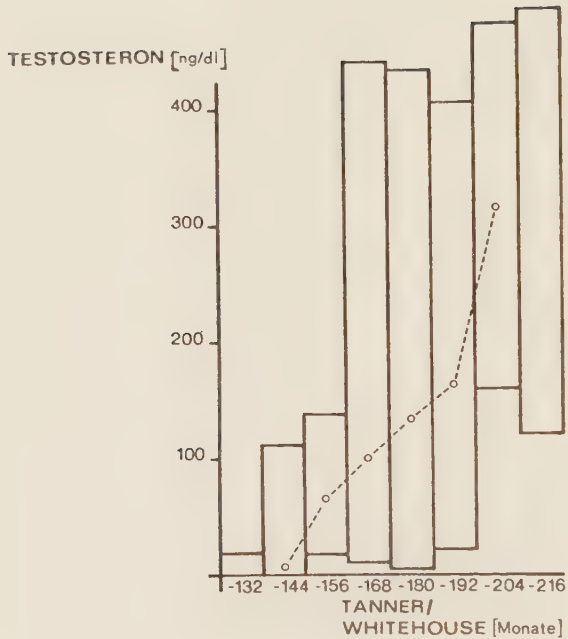


Abbildung 21:

Plasmatestosteron und Knochenalter nach Tanner und Whitehouse

Die Säulen geben die Streubreite der Testosteronwerte in den Altersgruppen an.

Eingetragen sind außerdem die Testosteronmittelwerte in jeder Gruppe.

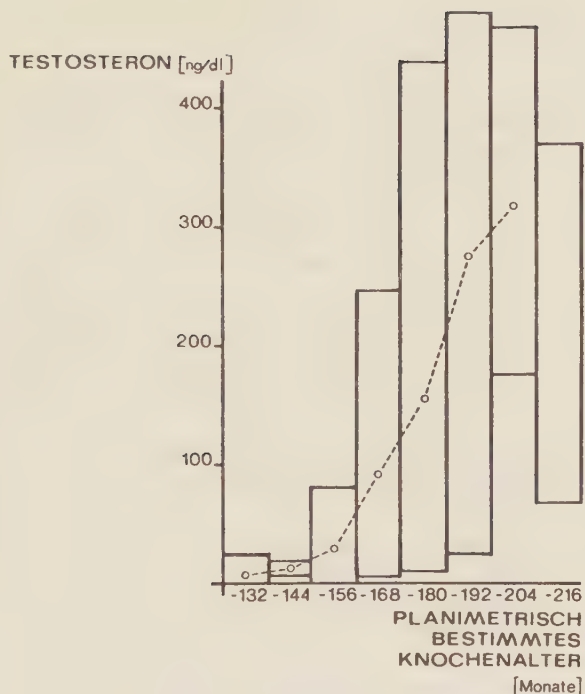


Abbildung 22:

Plasmatestosteron und Knochentalter, bestimmt nach der planimetrischen Methode

Die Altersgruppen 10 - 11 und 17 - 18 Jahre werden wegen zu geringer Fallzahl nicht berücksichtigt. In den übrigen Altersgruppen geben die Säulen die Streubreite der Testosteronwerte an, und die ausgezogene Linie verbindet die Testosteronmittelwerte der einzelnen Gruppen.

L I T E R A T U R

- (1) Acheson, R.M.: A method of assessing skeletal maturity from radiographs: a report from the Oxford Child Health Survey.
J. Anat. (Lond.) 88, 498 - 508 (1954)
- (2) Acheson, R.M.; Hewitt, D.: Physical development in the English and the American pre-schoolchild. A comparison between the findings in the Oxford and the Brush Foundation Surveys.
Hum. Biol. 26, 343 - 355 (1954 b)
- (3) Acheson, R.M.; Vicinius, J.M.; Fowler, G.B.: Studies in the reliability of assessing skeletal maturity from X-rays.
3. Greulich-Pyle Atlas and Tanner-Whitehouse method contrasted.
Hum. Biol. 38, 264 - 349 (1966)
- (4) Andersen, E.: Skeletal maturation of Danish school-children in relation to height, sexual development, and social conditions.
Acta paediat. scand. (Uppsala) Suppl. 185, 1 - 133 (1968)
- (5) August, G.P.; Grumbach, M.M.; Kaplan, S.L.: Hormonal changes in Puberty: III. Correlation of plasma testosterone, LH, FSH, testicular size, and bone age with male pubertal development.
J. clin. Endocr. 34, 319 - 326 (1972)
- (6) Baer, M.J.; Durkatz, J.: Bilateral asymmetry in skeletal maturation of the hand and wrist: a roentgenographic analysis.
Amer. J. phys. Anthropol. 15, 181 - 196 (1957)

- (7) Baldwin, B.T.; Busby, L.M. and Garside, H.V.: Anatomic growth of children. A study of some bones of the hand, wrist and lower forearm by means of roentgenograms.
University of Iowa Studies. Studies of Child Welfare 4, No. 1, 1 - 88 (1928)
- (8) Bardin, C.W.; Lipsett, M.B.: Estimation of testosterone and androstendione in human peripheral plasma. Steroids 9, 71 - 84 (1967)
- (9) Bayley, N.: Size and body build of adolescents in relation to the rate of skeletal maturing. Child Develop. 14, 47 - 90 (1943 b)
- (10) Bayley, N.; Pinneau, S.R.: Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. J. Pediat. 40, 423 - 441 (1952)
- (11) Bierich, J.R.: Die Bedeutung der radiologischen Skelettalterbestimmung für die Klinik. Der Radiologe 16, 381 - 390 (1976)
- (12) Bierich, J.R.; Brodt, B.; Gupta, D.; Schönberg, D.: Über die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung. Mschr. Kinderheilk. 120, 334 - 341 (1972)
- (13) Boon, D.A.; Keenan, R.E; Slaunwhite, W.R., Jr.; Aceto, T., Jr.: Conjugated and unconjugated plasma androgens in normal children. Pediat. Res. 6, 111 - 118 (1972)
- (14) Brzezinski, J.Z.: Growth and maturation of children from country districts. Pediat. pol. 39, 195 - 300 (1964)
- (15) Budlinger, H.; Ferrandez, A.; Rumpf, U.; Perret, Ch.: Skeletal maturation of healthy Zurich children aged six months to twelve years. Helv. paediat. Acta (in press)

- (16) Budlinger, H.; Prader, A.; Morscher, E.; Fendel, H.:
Rundtischgespräch über das Knochenalter.
Zur Methodik der Knochenreifebestimmung.
Radiologe 11, 297 - 299 (1971)
- (17) Bugyi, B.: Beitrag zum mengenmäßigen Wachstum der
Knochen.
Fortschr. Röntgenstr. 6, 826 - 829 (1966)
- (18) Bugyi, B.: Röntgenologische Wachstumsuntersuchungen
an der Hand ungarischer Knaben.
Ärztl. Jugendk. 55, 343 - 347 (1967)
- (19) Burr, I.M.; Sizonenko, P.C.; Kaplan, S.L.; Grumbach, M.M.:
Hormonal changes in puberty. I. Correlation
of serum luteinizing hormone and follicle
stimulating hormone with stages of puberty,
testicular size, and bone age in normal boys.
Pediatr. Res. 4, 25 - 35 (1970)
- (20) Butenandt, O.; Knorr, D.: Die Testosteronausscheidung im
Urin beim kongenitalen adrenogenitalen
Syndrom vor und während Corticoidbehandlung.
Z. Kinderheilk. 100, 20 - 26 (1967)
- (21) Butenandt, O.; Eder, R.; Wohlfahrt, K.; Bidlingmaier, F.;
Knorr, D.: Mean 24-hour growth hormone and testosterone
concentrations in relation to pubertal growth
spurts in boys with normal or delayed puberty.
Europ. J. Ped. 122, 85 - 92 (1976)
- (22) Chang, K.S.F.; Chan, S.T.; Low, W.D.; Ng, C.K.:
Skeletal maturation of Chinese preschool
children.
Far East Med. J. 3, 289 - 293 (1967)
- (23) Degenhart, H.J.; Visser, H.K.A.; Wilmink, R.: Exkretion and
production of Testosterone in normal children,
in children with congenital adrenal hyperplasia
and in children with precocious puberty.
Pediatr. Res. 4, 309 - 317 (1970)

- (24) Dreizen, S.; Snodgrasse, R.M.; Webb-Peploe, H.; Parker, G.S.; Spies, T.D.: Bilateral symmetry of skeletal maturation in the human hand and wrist.
Amer. J. Dis. Child. 93, 122 - 127 (1957)
- (25) Ducharme, J.-R.; Forest, M.G.; De Peretti, E.; Sempé, M.; Collu, R.; Bertrand, J.: Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development.
J. clin. Endocr. 42, No. 3, 468 - 476 (1976)
- (26) Elgenmark, O.: The normal development of the ossific centers during infancy and childhood. A clinical, roentgenologic and statistical study.
Acta paediat. (Uppsala) 33, Suppl. 1, 1 - 79 (1946)
- (27) Eklöf, O.; Ringertz, H.: A method for assessment of skeletal maturity.
Ann. Radiol. 10, 330 - 336 (1967)
- (28) Faiman, C.; Winter, J.S.D.: Gonadotropin and sex hormone patterns in pubescence.
In: Control on the Onset of Puberty.
Proceedings of a conference sponsored by the Growth and Development Branch of the Nat. Inst. of Child Health and Human Development, held at Airlie, Va., Oct. 8-11, 1972. Ed. by Grumbach, M.M.; Grave, G.D.; Mayer, F.E.: New York, London, Sidney, Toronto: Wiley 1974, 484 - 492
- (29) Fendel, H.: Das Karprogramm als Hilfsmittel bei der Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 113, 285 - 287 (1965)
- (30) Fendel, H.: Die Methodik der radiologischen Skelettalterbestimmung.
Radiologe 16, 371 - 380 (1976)

- (31) Flory, C.D.: Sex differences in skeletal development.
Child Develop. 6, 205 - 212 (1935)
- (32) Flory, C.D.: Osseus development in the hand as an index
of skeletal development.
Monogr. Soc. Res. Child Develop. 1, No. 3
1 - 141 (1936)
- (33) Francis, C.C.: The appearance of centers of ossification
from 6 to 15 years.
Amer. J. phys. Anthrop. 27, 127 - 138 (1940 a)
- (34) Frasier, S.D.; Gafford, F.; Horton, R.: Plasma Androgens
in hildhood and dolescence.
J. clin. Endocr. 29, 1404 - 1408 (1969)
- (35) Frasier, S.D.; Horton, R.: Androgens in the peripheral
plasma of prepubertal children and adults.
Steroids 8, 777 - 787 (1966)
- (36) Forest, M.G.; Saez, J.M.; Bertrand, J.: Assessment of gonadal
function in children.
Pediaticrician 2, 102 - 108 (1973)
- (37) Garn, S.M.; Rohmann, C.G.; Blumenthal, T.; Silverman, F.N.:
Ossification communalities of the hand
and other body parts: their implication to
skeletal assessment.
Amer. J. phys. Anthrop. 27, 75 - 82 (1967)
- (38) Garn, S.M.; Rohmann, C.G.; Silverman, F.N.: Radiographic
standards for postnatal ossification and
tooth calcification.
Med. Radiogr. Photogr. 43, 45 - 66 (1967)
- (39) Garn, S.M.; Silverman, F.N.; Rohmann, C.G.: A rational
approach to the assessment of skeletal
maturation.
Ann. Radiol. 7, 297 - 307 (1964)

- (40) Garn, S.M.; Rohmann, C.G.; Blumenthal, T.: Ossification sequence polymorphism and sexual dimorphism in skeletal development.
Amer. J. phys. Anthrop. 24, 101 - 115 (1966)
- (41) Garn, S.M.; Rohmann, C.G.: Communalities of the ossification centers of the hand and wrist.
Amer. J. phys. Anthrop. 17, 319 - 323 (1959)
- (42) Garn, S.M.: The applicability of North American growth standards in developing countries.
Canad. med. Ass. J. 93, 914 - 919 (1965)
- (43) Garn, S.M.; Rohmann, C.G.: Parent - child similarities in handwrist ossification.
Arch. Dis. Childh. 103, 603 - 607 (1962)
- (44) Goldstein, M.S.: Development of the head in the same individuals.
Hum. Biol. 11, 197 - 219 (1939 a)
- (45) Graham, C.B.: Assessment of bone maturation - methods and pitfalls.
Radiol. Clin. N. Amer. 10, 185 - 202 (1972)
- (46) Greulich, W.W.; Pyle, I.: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. IInd Ed.
Stanford, Calif.: Stanford University Press
1959 .
- (47) Greulich, W.W.; Dorfman, R.I. et al.: Somatic and endocrine studies of puberal and adolescent boys.
Monogr. Soc. Res. Child Develop. 7, No. 3,
1 - 85 (1942)
- (48) Greulich, W.W.: The rationale of assessing the developmental status of children from roentgenograms of the hand and wrist.
Child Develop. 21, 33 - 44 (1950)

- (49) Grumbach, M.M.; Grave, G.D.; Mayer, F.E. (Ed.): Control on the Onset of Puberty.
New York, London, Sidney, Toronto: Wiley 1974,
32 - 55
- (50) Gupta, D.; Attanasio, A.; Raaf, S.: Plasma Estrogen and Androgen concentrations in children during adolescence.
J. clin. Endocr. 40, 636 - 643 (1975)
- (51) Gupta, D.; Butler, H.: Excretion of Testosterone and Epitestosterone glucuronides in pre-school pre-adolescent and adolescent children.
Steroids 14, 343 - 367 (1969)
- (52) Hansmann, Ch.F.; Maresh, M.M.: A longitudinal study of skeletal maturation.
Amer. J. Dis. Child. 101, 305 - 321 (1961)
- (53) Harnack, G.A. von: Skelettreife und Entwicklungsdiagnostik.
Mschr. Kinderheilk. 113, 283 - 285 (1965)
- (54) Johnson, G.F.; Dorst, J.P.; Kuhn, J.P.; Roche, A.F.; Dávila, G.H.: Reliability of skeletal age assessments.
Amer. J. Roentgenol. 118, 320 - 327 (1973)
- (55) Johnston, F.E.: Relationship of certain growth variables to chronological and skeletal age.
Hum. Biol. 36, 16 - 27 (1964)
- (56) Johnston, F.E.; Jahina, M.B.: The contribution of the carpal bones to the assessment of skeletal age.
Amer. J. phys. Anthropol. 34, 353 - 358 (1971)
- (57) Kimura, K.: Skeletal maturation in Japanese according to the Oxford and Tanner - Whitehouse methods.
Acta Anatomica Nipponica 47, 358 - 372 (1972)
- (58) Knorr, D.: Über die Ausscheidung von freiem und glucuron-säuregebundenem Testosteron im Kindes- und Jugendalter.
Acta endocr. (Kbh.) 54, 215 - 226 (1967)

- (59) Knorr, D.; Bidlingmaier, F.; Butenandt, O.; Fendel, H.; Schütt, R.: Plasma testosterone in male puberty.
Acta Endocr. 75, 181 - 194 (1974)
- (60) Knorr, D.: Therapie mit Sexualhormonen in der Pädiatrie.
Pädiatrische Praxis 1, 159 - 165 (1962)
- (61) Koski, K.; Haataja, J.; Lappalainen, M.: Skeletal development of hand und wrist in Finnish children.
Amer. J. phys. Anthropol. 19, 379 - 382 (1961)
- (62) Kunze, D.; Murken, J.D.: Diagnostik von Längenalter und Gewichtsalter mit neuen Somatogrammen.
Kinderarzt 5, 1077 - 1080 (1974)
- (62) Lee, A.P.; Migeon, C.L.: Puberty in boys.
J. clin. Endocr. 41, 556 - 562 (1975)
- (63) Lee, M.; Rohmann, C.G.; Wiggins, P.: Skeletal maturity and total number of ossification centers present in hand and wrist radiograms of Chinese Childrens.
Amer. J. phys. Anthropol. 25, 202 - 202 (1966)
- (64) Mainland, D.: Evaluation of the skeletal age method of estimating childrens development.
I. Systematic errors.
Pediatrics 12, 114 - 129 (1953)
II. Variable errors.
Pediatrics 13, 165 - 173 (1954)
- (65) Mc Roberts, J.W.; Olson, A.D.; Hermann, W.L.: Determination of urinary testosterone and epitestosterone in men, women and children.
Clin. Chem. 14, 565 - 582 (1968)
- (66) Moed, G.; Wight, B.W.; Vandegrift, H.M.: Studies of physical disability: reliability of measurement of skeletal age from hand films.
Child Develop. 33, 37 - 41 (1963)

- (67) Moll, H.: Das Röntgenbild der Hand. Diagnostische Verwendbarkeit.
Pädiatrische Praxis 2, 107 - 122 (1963)
- (68) Nicolson, A.B.; Hanley, C.: Indices of physiological maturity: derivation and inter-relationships.
Child Develop. 24, 3 - 38 (1953)
- (69) Patton, R.G.; Gardener, L.L.: Influence of family-environment on growth.
Pediatrics 30, 957 - 962 (1962)
- (70) Pryor, J.W.: Time of ossification of the bones of the hand of the male and the female, and union of the epiphyses with the diaphyses.
Amer. J. phys. Anthropol. 8, 401 - 410 (1925)
- (71) Pyle, S.I.; Sontag, L.W.: Variability in onset of ossification in epiphyses and short bones of the extremities.
Amer. J. Roentgenol. 49, 795 - 798 (1943)
- (72) Pyle, S.I.; Hoerr, N.L.: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Knee.
Springfield Ill.: Thomas 1955, 1 - 82
- (73) Reynolds, E.L.; Wines, J.V.: Physical changes associated with adolescence in boys.
Amer. J. Dis. Child. 82, 529 - 547 (1951)
- (74) Roche, A.F.: Lateral comparisons of the skeletal maturity of the human hand and wrist.
Amer. J. Roentgenol. 89, 1272 - 1279 (1963)
- (75) Roche, A.F.: Increase in cranial thickness during growth.
Hum. Biol. 25, 81 - 92 (1953)
- (76) Roche, A.F.; Dávila, G.H. et al.: Some factors influencing the replicability of assessments of skeletal maturity.
Amer. J. Roentgenol., 109, 299 - 306 (1970)

- (77) Roche, A.F.; Rohmann, C.G. et al.: Effect of training on replicability of assessments of skeletal maturity.
Amer. J. Roentgenol., 108, 511 - 515 (1970)
- (78) Roche, A.F.; Dávila, G.H. and Eyman, S.L.: A comparison between Greulich-Pyle and Tanner-Whitehouse Assessments of Skeletal Maturity.
Radiology 98, 273 - 280 (1971)
- (79) Root, A.W.: Endocrinology of puberty.
I. Normal sexual maturation.
J. Pediat. 83, 1 - 19 (1973)
- (80) Rotch, Th.M.: Chronologic and anatomic age in early life.
J. Amer. med. Ass. 51, 1197 - 1205 (1908).
- (81) Schmid, F.; Moll, H.: Atlas der normalen und pathologischen Handskelettentwicklung.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1960
- (82) Schmidt-Voigt, J.: Der gegenwärtige Eintritt und die Acceleration der Pubertätsentwicklung bei der männlichen Jugend einer Großstadt.
Z. Kinderheilk. 61, 548 - 590 (1940)
- (83) Schollberg, K.; Seiler, E.; Hinkel, G.K.: Die Ausscheidung von freiem und glucuronidkonjugiertem Epitestosteron und Testosteron bei Kindern.
Z. Kinderheilk. 102, 351 - 345 (1968)
- (84) Schubert, K.; Frankenberg, G.: Zur Bestimmung des Testosterons und weiterer ungesättigter Ketosteroide der C-19-Reihe im Harn.
Endokrinologie 53, 322 - 336 (1968)
- (85) Schulte-Brinkmann, W.; Konrad, R.M.: Zur Meßtechnik der Hand- und Fußwurzelknochen bei Kindern.
Fortschr. Röntgenstr. 99, 544 - 550 (1963)

- (86) Schulte-Brinkmann, W.; Konrad, R.M.; Ehlers, F.: Vergleichende Untersuchungen zur linearen und planimetrischen Messung von Handwurzelknochen.
Fortschr. Röntgenstr. 104, 253 - 258 (1966)
- (87) Sizonenko, P.C.; Paunier, L.: Hormonal changes in puberty.
Part III.
J. clin. Endocr. 41, 894 - 904 (1975)
- (88) Sontag, L.W.; Snell, D.; Anderson, M.: Rate of appearance of ossification centers from birth to the age of five years.
Amer. J. Dis. Child. 58, 949 - 956 (1939)
- (89) Speijer, B.: Betekenis en Bepaling van de Skeetleefyd.
With a summary and atlas in English.
Leiden: Sijthoff 1950, 153 - 15
- (90) Stuart, H.C.; Stevenson, S.S.; Nelson, W.E.: Textbook of Pediatrics.
Philadelphia, London: Saunders, W.B. Co. 1959, 45 - 46
- (91) Stolz, H.R.; Stolz, L.M.: Somatic development of adolescent boys. A Study of the Growth of Boys during the Second Decade of Life.
New York: Macmillan 1951, 1 - 557
- (92) Stuart, H.C.: Studies from the Center for Research in Child Health and Development, School of Public Health, Harvard University.
Monogr. Soc. Res. Child Develop. 4, No. 1 (1939)
- (93) Tanner, J.M.: Some notes on the reporting of growth data.
Hum. Biol. 23, 93 - 159 (1951)
- (94) Tanner, J.M.: The assessment of growth and development in children.
Arch. Dis. Childh. 27, 10 - 33 (1952 a)

- (95) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.; Healy, M.J.R.: Standards for Skeletal Age. A New System for Estimating Skeletal Maturity from Hand and Wrist Radiographs with Standards derived from a Study of 2600 Healthy British Children. Paris: International Children's Centre, 1962
- (96) Tanner, J.M.: Wachstum und Reifung des Menschen. 2. Auflage Stuttgart: Thieme, 1962, 1 - 313
- (97) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.M.; Takaishi, M.: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity; British children 1965.
Arch. Dis. Child. 41, 454 - 471 , 613 - 635 (1966)
- (98) Tanner, J.M.; Gupta, D.: A longitudinal study of the urinary excretion of individual steroids in children from 8 to 12 years old.
J. clin. Endocr. 41, 139 - 156 (1968)
- (99) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.; Goldstein, H.: A New System for Estimating Skeletal Maturity from Hand and Wrist Radiographs with Seperate Standards for Carpal and other Bones. Paris: International Children's Centre, 1972
- (100) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.M.; Marshall, W.A.; Healy, M.J.R.; Goldstein, H.: Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (T-W-II Method)
London - New York - San Francisco: Academic Press 1975
- (101) Todd, T.W.: Atlas of Skeletal Maturation. St. Louis, Missouri: Mosby 1937
- (102) Visser, H.K.A.: Some physiological and clinical aspects of puberty.
Arch. Dis. Childh. 48, 169 - 182 (1973)

- (103) Watson, E.H.; Lowery, G.H.: Growth and Development of Children.
Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., 1967, 276 - 331
- (104) Wieland, R.G.; Chen, J.C.; Zorn, E.M.; Hallberg, M.C.: Correlation of growth, pubertal staging, growth hormone, gonadotropins, and testosterone levels during the pubertal growth spurt in males.
J. Pediat. 79, 999 - 1002 (1971)
- (105) Wilkins, L.: The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence.
Springfield Ill.: Thomas 1950, 1 - 384
- (106) Winter, J.S.D.; Faiman, C.: Pituitary-gonadal relation-ship in male children and adolescence.
Pediatr. Res. 6, 126 - 135 (1972)
- (107) Young, R.W.: Postnatal growth of the frontal and parietal bones in white males.
Amer. J. phys. Anthrop. 15, 367 - 386 (1957)

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. H. Fendel,
der die Arbeit in verständnisvoller Weise unterstützte.
Gleichzeitig möchte ich Herrn Prof. Dr. med. O. Butenandt
für seine überaus hilfreichen Ratschläge danken.
Bei der Bearbeitung der Ergebnisse wurde mir der fach-
männische Rat von Herrn Diplom-Mathematiker G. Welzel
am Institut für medizinische Statistik, Dokumentation
und Datenverarbeitung der Technischen Universität München
zuteil. Danken möchte ich auch Frau Dittmer für die sorg-
fältig ausgeführte Schreibarbeit.

